Uebersichtliche Darstellung

der

Untersuchungsmethoden und der Giftwirkungen

am

Herzmuskel des Kaltblüters.

Inaugural-Dissertation

der medicinischen Facultät

der

Kaiser-Wilhelms-Universität Strassburg

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

Otto Roether
aus Strassburg
approb. Arzt.

Leipzig 1891.
Druck von Walter Wigand.

Uebersichtliche Darstellung

der

Untersuchungsmethoden und der Giftwirkungen

am

Herzmuskel des Kaltblüters.

Inaugural-Dissertation

der medicinischen Facultät

der

Kaiser-Wilhelms-Universität Strassburg

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

Otto Roether
aus Strassburg
approb. Arzt.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Leipzig 1891.
Druck von Walter Wigand.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Schmiedeberg.**

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit und Verehrung

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542727_0064

Unsere Kenntnisse über den complicirten Mechanismus, welcher den Funktionen des Herzens zu Grunde liegt, verdanken wir zum grössten Theile den Untersuchungen am Froschherzen. Es ist nicht allein die erstaunliche Widerstandsfähigkeit des Kaltblüters gegen operative Eingriffe aller Art, nicht nur die Eigenschaft seiner einzelnen Organe, auch getrennt vom Körper, noch längere Zeit ihre Lebens- und Bewegungsfähigkeit beizubehalten, welche das Froschherz zu einem so werthvollen Untersuchungsobjekt für den Physiologen machen, sondern es kommt noch hinzu, dass die anatomische Forschung eine verhältnissmässig einfache und übersichtliche Anordnung seiner muskulären und nervösen Elemente nachgewiesen hat, vermöge deren die experimentelle Untersuchung tiefer in die Lebensbedingungen der einzelnen Bestandtheile des Herzens einzudringen im Stande ist.

Das Gleiche gilt von der Schwesterwissenschaft der Physiologie, von der Toxikologie. Mag es praktisch von Wichtigkeit sein, die Wirkung eines Giftes auf den Cirkulationsapparat des Säugethiers, besonders in Hinsicht auf eine etwaige Verwendung desselben als Heilmittel, kennen zu lernen, so wird man doch da, wo es sich darum handelt, den ursächlichen Bedingungen der beobachteten Erscheinungen näher zu kommen, ein weniger complicirtes Versuchsobjekt wählen müssen, als das Warmblüterherz, bei welchem die Deutung des toxikologischen Bildes wegen der gleichzeitig eintretenden Wirkung auf Athmung und Gefässsystem oft grosse Schwierigkeiten bietet. Deshalb hat auch das Froschherz schon frühe zu pharmakologischen Versuchen gedient, und es lässt sich nicht verkennen, dass viele unserer Anschauungen über den Einfluss gewisser Gifte auf das Säugethierherz einfach von den Ergebnissen am Kaltblüter auf jenes übertragen sind.

Das Studium der Giftwirkungen ist aber auch nach einer anderen Seite von Interesse. Wie pathologische Verhältnisse ein Licht auf physiologische Erscheinungen zu werfen im Stande sind, so bedient sich die experimentelle Physiologie nicht selten toxikologischer Agentien, um aus den durch diese bewirkten Verän-

derungen für die Erkenntniss der normalen Vorgänge Gewinn zu ziehen. Gerade in der Herzphysiologie haben manche Gifte beim Ausbau gewisser Lehrsätze und den daraus entspringenden Diskussionen eine grosse Rolle gespielt, und es sind durch diese innigen Wechselbeziehungen sowohl unsere physiologischen Anschauungen, als auch unsere pharmakologischen Kenntnisse in nicht geringem Maasse gefördert worden.

Gelingt es uns nun auch in manchen Fällen, mit Hülfe der durch die physiologische Forschung gewonnenen Thatsachen, zu entscheiden, in welcher Weise, auf welche Theile des Herzens die von uns untersuchten Substanzen einwirken, so werden doch vielfach unsere Schlussfolgerungen über die Wirkungsweise derselben mehr oder weniger hypothetisch sein, falls sie nicht einfache Umschreibungen der beobachteten Erscheinungen darstellen. Eine Hypothese hat jedoch nur so lange Berechtigung, als sie sämmtliche Erscheinungen zu erklären vermag und so lange sich nicht aus exakten Untersuchungen Thatsachen ergeben, welche sich mit ihr nicht vereinigen lassen. Es folgt hieraus, dass eine beständige Fortführung der Forschungen geboten ist, um unsere Kenntnisse zu erweitern und zu befestigen.

Eine der ersten Bedingungen hierfür ist die Bekanntschaft mit den Ergebnissen der früheren Untersuchungen, eine Forderung, welche bei der Fülle der beobachteten Thatsachen und bei der Menge der Mitarbeiter immer schwerer zu erfüllen ist, und es erscheint daher der Versuch berechtigt, die hauptsächlichsten Resultate, welche bei pharmakologischen Versuchen am Froschherzen gewonnen worden sind, in übersichtlicher Weise zusammenzustellen.

I. Anatomisches und Physiologisches.

Um die Einwirkung der Gifte auf die Funktionen des Herzens würdigen zu können, wollen wir uns zunächst einen kurzen Ueberblick über die anatomischen Verhältnisse und die physiologischen Eigenschaften des Froschherzens zu verschaffen suchen.

a) Anatomisches.

Das Froschherz (1) besteht aus einer dünnwandigen Vorhofabtheilung, welche aussen einfach, innen durch ein Septum in einen rechten und linken Vorhof geschieden ist, und aus der dickwandigen, einfachen Ventrikelabtheilung. Diese wird im Innern von zahlreichen Muskelbalken durchzogen und zerfällt dadurch in viele Höhlen, welche an der Basis gegen das Ostium arteriosum

zu in eine rundliche Höhle münden, so dass am lebenden Ventrikel die ausgehöhlte rechte Hälfte dunkler als die linke erscheint. Das durch die Vorhofscheidewand in zwei Hälften getheilte Ostium atrioventriculare ist durch zwei dicke fleischige Klappen verschliessbar; an der Basis des Ventrikels entspringt der Bulbus arteriosus, der durch die Valvulae semilunares abgeschlossen wird.

Sämmtliches Körpervenenblut sammelt sich in einem Hohlvenensinus, der von den drei Hohlvenen, zwei oberen und einer unteren, gebildet wird und welcher der dorsalen Vorhofseite aufliegt; aus diesem Venensack führt eine querovale Oeffnung hart neben dem Septum in den rechten Vorhof. Das Blut der Lungenvenen ergiesst sich durch eine Vena pulmonalis communis, die zwischen den beiden oberen Hohlvenen liegt, in die linke Abtheilung der Vorkammer. Die Wandungen des Herzens sind, wie Hyrtl nachgewiesen hat, sämmtlich gefässlos.

Die *nervösen Elemente* des Herzens treten ausschliesslich in der Bahn des N. vagus zu demselben. Die beiderseitigen Rr. cardiaci des Vagus verlaufen, nachdem sie den medialen Lungenrand verlassen, hinter der oberen Hohlvene der entsprechenden Seite; sind sie an der dorsalen Fläche des Vorhofs in den Zwischenraum zwischen den Lungenvenen und den Hohlvenen gelangt, so treten sie zu einem Plexus, dem *Sinus- oder Vorhofganglion (Remak'sches Ganglion)*, zusammen. Aus diesem gehen dann zwei Nervenstämme hervor, welche als vorderer und hinterer Scheidewandnerv im Vorhofseptum verlaufen. Auf dieser Strecke sieht man ihnen zahlreiche Ganglienzellen anliegen, und in der Gegend der Atrioventricularklappe bildet eine grössere Ansammlung derselben die zuerst von Bidder beschriebenen *Atrioventricular- oder Kammerganglien*. Weiterhin findet man keine einzige Nervenzelle mehr in dem Verlaufe des Nerven, und dessen Fasern verlieren bald ihr Mark, um sich in die Ventrikelwand selbst einzusenken (Ranvier, 2).

Ueber die Art und Weise der Nervenendigung im Muskel sind wir noch nicht ganz genau unterrichtet. Nach Ranvier findet man zwischen den Maschen der Muskelzellenbalken ein reiches Netz von Nervenfasern, doch gelingt es beim Zerzupfen der Muskelsubstanz nur, eine Anzahl von Zellen zu erhalten, welche den von Langerhans beschriebenen Nervenfortsatz tragen. Man müsste jedoch logischer Weise annehmen, dass jede Muskelzelle als physiologische Einheit in direkter Verbindung mit einer motorischen Faser stehe, wie dies ja für die glatte Muskulatur bereits bekannt ist. Die Theorie von Engelmann (3) über die direkte Fortpflanzung der Erregung von Muskelzelle zu Muskel-

zelle macht diese Annahme allerdings unnöthig. Engelmann theilte den Ventrikel eines ausgeschnittenen Herzens durch mehrere quere Incisionen, welche von beiden Seiten bis nahe zum entgegengesetzten Rande gingen, so dass die einzelnen Herzstücke nur durch schmale Muskelbrücken mit einander verbunden waren. Trotzdem fuhr der Ventrikel zu schlagen fort, indem der motorische Impuls von Stück zu Stück, wie Engelmann annimmt, durch Leitung in der Muskelsubstanz selbst, übertragen wurde. Man kann sich freilich nach Ranvier diese Uebertragung eben so wohl durch den das Netz der Muskelzellen innig durchsetzenden nervösen Plexus zu Stande gebracht denken.

b) Physiologisches.

1) Der Herzmuskel.

Das vom Körper getrennte Herz des Kaltblüters schlägt unter geeigneten Bedingungen noch lange fort. Es ergiebt sich hieraus, dass die Vorrichtungen, durch welche die Bewegungen ausgelöst werden, im Herzen selbst vorhanden sein müssen. Seit Volkmann's grundlegenden Untersuchungen ist nun fast allgemein angenommen worden, dass in den *Ganglien* des Herzens die Quelle der rhythmischen Thätigkeit gelegen ist, dass von ihnen der *Herzmuskel* die Antriebe empfängt, die er in äussere Arbeit umzusetzen hat. Die Richtigkeit dieser Lehre wurde vor nicht zu langer Zeit in Frage gestellt, als nachgewiesen wurde, dass auch der ganglienfreie Herzmuskel die Fähigkeit rhythmischer Bewegung besitzt, indem viele Autoren dem Herzmuskel neben der Befähigung zur Rhythmik auch das Vermögen zuschrieben, die Reize zu dieser Thätigkeit selbständig entwickeln zu können. Mit Recht macht jedoch Langendorff (4) darauf aufmerksam, dass die Begriffe der Rhythmik und der Automatie streng auseinan dergehalten werden müssen, dass dem Herzmuskel mit der einen Eigenschaft noch nicht ohne Weiteres die viel wichtigere Befähigung der autochthonen Reizbildung zukomme. Die Arbeit von Langendorff (4), welche wir in der Folge mehrfach citiren werden, bespricht die ganze Frage mit ebenso grosser Umsicht wie Anschaulichkeit und sei Jedem, der sich einen Ueberblick in derselben verschaffen will, auf's Angelegentlichste empfohlen. Es möge uns daher verziehen werden, wenn wir uns in dem nun folgenden Abschnitt, wenigstens was den Gang der Darstellung betrifft, an Langendorff anlehnen.

Die Histologie ist darüber einig, dass die beiden unteren

Drittel des Froschherzventrikels, kurz die „Herzspitze“ genannt, als vollständig ganglienfrei zu betrachten sind. Die Versuche über die Eigenschaften des Herzmuskels sind daher zum grössten Theile mit der abgeschnittenen oder abgeklemmten Herzspitze angestellt, oder es wurde nach Bowditch's Vorgange der Ventrikel über eine Kanüle geschoben und durch eine unterhalb des Atrioventricularsulcus gelegte Ligatur auf derselben festgebunden, so dass nur der ganglienlose Theil des Ventrikels seine Exkursionen auf das mit der Kanüle verbundene Manometer übertragen konnte.

Nachdem Bowditch (5) im Jahre 1871 die Beobachtung gemacht hatte, dass die mit delphininhaltigem Blutserum gefüllte Herzspitze selbständige Contraktionen ausführt, schloss Merunowicz (6) aus seinen Versuchen, in welchen mit Säugethierblut versetzte physiologische Salzlösung automatische Pulse der Herzspitze veranlasste, „dass im Bereiche der Herzspitze ebensogut wie in dem des Vorhofs und der unmittelbar an der Querfurche gelegenen Kammertheile automatische Erreger des Herzschlages enthalten seien“. Gegen diese Schlussfolgerung erhob Bernstein (7) Einspruch, indem er zeigte, dass die am lebenden Frosche abgeklemmte, in Zusammenhang mit dem übrigen Herzen bleibende und also gut ernährte Herzspitze ohne äussere Anregung dauernd in Ruhe verharrt. Er fand sich daher zu der Behauptung berechtigt, dass unter normalen physiologischen Bedingungen in der Herzkammer des Frosches keine automatische Erregung stattfindet, und erklärte die Pulse, die Merunowicz erhalten hatte, für die Folge einer chemisch reizenden Einwirkung der Füllungsflüssigkeit. Der Versuch Bernstein's, der übrigens schon von Heidenhain (8) 1854 in ähnlicher Weise und mit gleichem Erfolge ausgeführt worden war, wurde durch Bowditch (9) und Aubert (10) bestätigt und erweitert. J. M. Ludwig und Luchsinger (11) auf der anderen Seite konnten auch durch verdünntes Froschblut, Aubert bei Durchspülung mit blosser Kochsalzlösung Spitzenpulse erhalten; Löwit (12) beobachtete wie vor ihm Gaule (13) und Stiénon (14) bei Speisung des Herzmuskels mit alkalischen Salzlösungen Contraktionen der Spitze und bezieht daher den Erfolg der blutigen Kochsalzlösung bei Merunowicz auf die chemische Wirkung des darin enthaltenen Alkalis.

Aus allen diesen Versuchen ging als wesentliches Ergebniss hervor, dass der Herzmuskel unter dem Einflusse verschiedener, früher als indifferent betrachteter Flüssigkeiten selbständig pulsiren kann. Nachdem Gaskell (15) mitgetheilt hatte, dass die nach Bernstein abgeklemmte Herzspitze nicht nur bei Füllung mit

Froschblut, sondern auch noch nach der Transfusion von Schafblut in Ruhe verharre, dass dieselbe jedoch durch Erhöhung des Füllungsdruckes mittels der Aortenklemme zum Pulsiren gebracht werden könne, waren nunmehr drei Möglichkeiten gegeben, das Zustandekommen der rhythmischen Thätigkeit an der Herzspitze zu erklären:

1) Die Herzspitze ist automatischer Thätigkeit fähig; 2) die Füllungsflüssigkeit wirkt als chemischer Reiz, und 3) die Pulse sind durch mechanische Reizung, durch die erhöhte Spannung des Herzmuskels, hervorgebracht.

Langendorff (16) suchte die verschiedenen Angaben zu prüfen, indem er bei Fröschen das normale Blut durch die von den einzelnen Autoren angewandten Perfusionsflüssigkeiten mittels Transfusion in die Bauchvene ersetzte. Er kam zu dem Resultate, dass die mit reinem oder albuminhaltigem Salzwasser gefüllte Herzspitze nicht selbständig pulsirt, jedoch durch Steigerung des Füllungsdruckes zum Schlagen gebracht werden kann, dass dagegen Säugethierblutspeisung auch ohne Mitwirkung höheren Druckes Pulsationen der Herzspitze hervorrufe. Langendorff nimmt an, dass das fremde Blut als chemischer Reiz auf den Herzmuskel des Frosches einwirkt, und vermuthet, da zwischen der Transfusion des Blutes und dem Auftreten der Pulse immer eine längere Zeit (im Mittel 20—30 Minuten) vergeht, dass es sich um die Bildung gewisser Reizstoffe bei der Berührung des Herzmuskels mit dem in der Herzspitze stagnirenden Blute handle. Aehnliche Versuche, welche v. Lucowicz (17) im Laboratorium von Bernstein anstellte, führten L. zu dem Schlusse, dass bei der Auslösung der Contraktionen an der abgeklemmten Herzspitze der mechanische wie der chemische Reiz gleichzeitig betheiligt sei.

Alle diese Thatsachen sprechen dafür, dass es sich beim Auftreten von Spitzenpulsen entweder um chemische, oder um mechanische Reizung des Herzmuskels, oder auch um beides zusammen handelt. Dasselbe gilt wohl auch für den nach Engelmann (18) gleichfalls ganglienfreien Aortenbulbus des Froschherzens, welcher bei künstlicher Cirkulation rhythmische Pulse ausführt. Auch die interessanten Versuche von Gaskell (19) am Schildkrötenherzen sind nicht beweisend für die Automatie des Herzmuskels. Dieser Autor trennte kleine Muskelstreifen aus der Vorhof- oder Ventrikelmuskulatur aus und liess einen schwachen constanten Strom in einer um dieselben gewundenen Spirale cirkuliren, worauf sich nach einiger Zeit rhythmische Contraktionen einstellten; wurde jetzt der Strom unterbrochen, so pulsirten die

Muskelstückchen weiter. Doch sind hier die Versuchsbedingungen, wie Langendorff bemerkt, derart, dass man leicht an eine in der langen Latenzzeit erfolgte Bildung chemischer Reize, etwa an Thätigkeitsprodukte, die während der durch elektrische Reizung unterhaltenen Pulsationen gebildet wurden, oder sogar an Produkte der Polarisation denken könnte.

Nach alledem sind wir wohl berechtigt, dem ganglienfreien Herzmuskel die Eigenschaft, auf continuirliche Reize mit rhythmischen Zusammenziehungen zu antworten, also die Fähigkeit zur Rhythmik zuzusprechen, während die Beweise für eine automatische Thätigkeit desselben noch nicht geliefert sind.

Giftwirkungen an der Herzspitze.

Es schliesst sich hier am besten die Betrachtung einiger Giftwirkungen an, welche an der Herzspitze zu Stande kommen, weil sie sämmtlich darauf hinauslaufen, Pulsationen des ganglienlosen Herzmuskels zu erzeugen. Es ist bekannt, dass die ruhende Herzspitze auf einen mechanischen oder elektrischen Reiz mit einer Contraktion antwortet, unter dem Einflusse des constanten Stromes dagegen rhythmisch pulsirt (Eckhard, Foster). In ähnlicher Weise bringt ein chemischer Reiz, dessen Wirkung sich auf längere Zeit erstreckt, eine Reihe von Pulsen an der abgeklemmten Herzspitze hervor; so konnte z. B. Langendorff (20) durch die verschiedensten chemischen Muskelreize, wie Mineralsäuren, Aetzalkalien, Ammoniak, Chlornatrium in Substanz, Galle, Milchsäure u. s. w., an der nach Bernstein'scher Methode abgeklemmten Froschherzspitze längere oder kürzere Serien von Pulsen erzeugen. Bedeutend wirksamer zeigte sich die Injektion von 1 ccm 2proc. Salzsäure in die Bauchvene, auf welche hin sofort lebhafte, stundenlang andauernde Pulsationen der Herzspitze eintraten.

Diese von Langendorff als *„pseudoautomatische“* bezeichneten Pulsationen bilden den Uebergang zu denjenigen, welche man nach Vergiftung mit verschiedenen *Alkaloiden* und *Glykosiden* auftreten sieht. Wie schon erwähnt, sind die ersten sogenannten spontanen Pulse von Bowditch an Herzspitzen beobachtet worden, durch welche er delphininhaltiges Serum leitete. Von anderen Alkaloiden sah man hin und wieder ähnliche Wirkungen. So gab Schtschepotjew (21) an, dass die bei einem mit *Chininum muriaticum* vergifteten Frosche abgeklemmte Herzspitze unter dem Einflusse des chininhaltigen Blutes noch weiter pulsire, was von Löwit (22) bestätigt wurde, während anderer-

seits Langendorff die Chininlösung selbst bei intravenöser Applikation unwirksam fand. Nach Vergiftung eines Frosches mit *Muscarin*, das zur Verhütung des Stillstandes am Herzstumpfe mit *Atropin* verbunden wurde, konnte v. Basch (23) in mehreren Versuchen zahlreiche spontane Herzspitzenpulse beobachten. In ähnlicher Weise sahen Ringer und Morshead (24) an der abgeschnittenen, durch *Muscarin* gelähmten Herzspitze nach Beträufeln mit einer 0.4proc. *Atropin*lösung spontane Pulse auftreten und Löwit konnte an dem ganglienlosen Herzmuskel durch Einfüllen einer Atropinlösung nach verhältnissmässig kurzer Zeit 25—30 Minuten lang andauernde Pulsationen erzeugen. Auch verschiedenen *Metallsalzen* scheint die Fähigkeit zuzukommen, den Herzmuskel zu rhythmischen Contraktionen zu veranlassen. So sah Luchsinger (25) die abgeschnittene ruhende Herzspitze, wenn sie in 0.5proc. Lösung eines Zink- oder Kupferdoppelsalzes gebracht wurde, oft 50 Pulse und mehr ausführen.

Während bei vielen dieser Beobachtungen die Herzspitze direkt mit der Lösung des Giftes in Berührung gebracht worden war, konnte Langendorff auch bei subcutaner oder intramuskulärer Applikation verschiedener Pflanzengifte das Auftreten selbständiger Zusammenziehungen an der abgeklemmten Herzspitze curarisirter Frösche beobachten. So fand er wirksam eine alkoholische Lösung von krystallisirtem *Aconitin*, das ja dem Delphinin sehr nahe steht, ferner essigsaures *Veratrin*, in manchen Fällen *Digitalin* und *Helleborein*, während auffallender Weise *Convallamarin* versagte. Dass das Digitalin nicht etwa indirekt, durch Erhöhung des intrakardialen Druckes, die Spitzenpulse erregt, ergiebt sich daraus, dass es auch nach starken Blutentziehungen in gleicher Weise wirkte, und dass selbst die ausgeschnittene Spitze des Digitalinherzens weiter pulsirte, ferner daraus, dass die abgeschnittene Spitze eines unvergifteten Herzens in einer schwachen, bluthaltigen Digitalinlösung noch eine ganze Reihe von Pulsationen ausführte.

Auch das *Atropin* hat zuweilen einen ähnlichen Erfolg; so beschreibt Langendorff in einer späteren Arbeit (26) mehrere Versuche, in denen die abgeklemmte Herzspitze nach subcutaner Applikation von 0.2—0.3 mg Atropin. sulfur. spontan zu schlagen begann. In anderen Fällen konnte man durch einmaligen mechanischen Reiz, auch an der abgeschnittenen Spitze, Reihen von Pulsen hervorrufen, ein Beweis, dass die Erregbarkeit des Herzmuskels unter dem Einfluss des Atropin gesteigert war.

Die Deutung dieser Wirkung, welche übrigens nach Langendorff nicht ganz constant eintritt und häufiger bei R. temporaria

als an R. esculenta zu beobachten ist, liegt nahe. Langendorff vergleicht die Wirksamkeit dieser Gifte mit den einfachen chemischen Reizen und erklärt sie für Herzmuskelreize; doch ist es auch ebensowohl denkbar, dass durch manche dieser Substanzen nur die Erregbarkeit des Herzmuskels erhöht wird, worauf dann ganz geringfügige und unbeachtete Reize die Contraktionen auslösen können. Sah doch Langendorff auch bei Erwärmung über 30° zuweilen „spontane" Pulse der abgeklemmten Herzspitze; fast immer aber gelang es ihm, bei dieser Temperatur durch einmaligen Reiz eine ganze Reihe von Zuckungen herbeizuführen. Es ist eben zwischen Erregbarkeitserhöhung und Erregung selbst die Grenze nur schwer zu ziehen.

2) Die motorischen Ganglien.

Nachdem wir gesehen haben, dass der ganglienlose Herzmuskel die Fähigkeit zu wirklich „automatischen" Pulsen nicht besitzt, stehen wir wieder auf dem Boden der alten Anschauung, wonach in den *Ganglien* des Herzens die Quelle der rhythmischen Bewegung gelegen ist. Ob wir dabei annehmen müssen, dass die von den Ganglien ausgehenden Impulse continuirliche sind und nur von dem Herzmuskel wie andere Dauerreize mit rhythmischen Zuckungen beantwortet werden, oder ob die Bewegungsantriebe selbst von den Ganglien aus in rhythmischer Folge zum Muskel geleitet werden, wobei man sich die rhythmische Entladung der Impulse durch gleichzeitig sich entwickelnde und periodisch durchbrochene Widerstände zu Stande kommend vorstellen kann (von Bezold, 27), das ist eine Frage, deren Erörterung hier zu weit führen würde. Dagegen erhebt sich eine andere Frage, deren Beantwortung für uns wichtiger ist, ob nämlich die beiden Hauptganglienhaufen des Herzens, die Sinus- und die Kammerganglien, gleichwerthig sind, ob beiden automatische Thätigkeit zukommt.

Bidder (28), der Entdecker der Kammerganglien, sah diese nur als „reflektorische", die Sinusganglien als die automatischen Centren der Bewegung an. Es sprechen jedoch viele Versuche dafür, dass der vom übrigen Herzen getrennte Ventrikel, wenn er mit seinen Ganglien in Verbindung geblieben ist, automatisch pulsirt. Hier kommt vor Allem der berühmt gewordene *Abschnürungsversuch* von Stannius (29) in Betracht. Wird durch eine in der Vorhofsinusfurche gelegte Ligatur der Venensack abgetrennt, so bleibt der ganze Rest des Herzens stehen. (Erste Stannius'sche Ligatur.) Trennt man an diesem stillstehenden

Herzen durch eine in der Atrioventricularfurche gelegte Ligatur (zweite Stannius'sche Ligatur) den Ventrikel vom Herzstumpfe ab, so geräth ersterer wieder in Pulsationen. Den gleichen Erfolg sahen Heidenhain (30), dann, in weiterer Ausführung der Heidenhain'schen Experimente, Wittich (31), wenn sie an Stelle der zweiten Stannius'schen Ligatur den Ventrikel durch einen scharfen Schnitt abtrennten. Erst nach Exstirpation der Kammerganglien stand der Ventrikel definitiv still und antwortete auf jeden Reiz nur mit *einer* Contraktion.

Allen diesen Versuchen wurde jedoch der Einwand entgegengehalten, dass die Pulse möglicher Weise einer Reizung der Kammerganglien durch die Ligatur oder den Schnitt zu verdanken seien, besonders da sich die Contraktionen nach kurzer Zeit erschöpften. Kann man doch, wie H. Munk (32) gezeigt hat, durch mechanische Reizung des abgetrennten Ventrikels in der Gegend der Kammerfurche stets eine Reihe von Pulsen erhalten. So bildete sich die Lehre aus, wonach die Bidder'schen Ganglien für die Erregung des Herzschlags nur von untergeordneter Bedeutung sein sollen.

Rosenthal (33) nimmt an, „dass der Remak'sche Ganglienhaufen das eigentliche automatische Centralorgan der Herzbewegungen darstelle, die Bidder'schen Haufen aber ein accessorisches Centrum bilden, welches nur bei stärkerem Anwachsen der Reizung in Thätigkeit geräth". Etwas anders ist die Hypothese von Ranvier (34). Dieser geht von der besonders durch die Untersuchungen von Vignal festgestellten Thatsache aus, dass bei Batrachiern die dem sympathischen System angehörigen Ganglienzellen der Vorhöfe in ihrem Bau ganz verschieden sind von den Ganglien der Atrioventricularfurche, welche vom Cerebrospinalsystem abstammen, und vermuthet, dass diesen morphologisch differenten Organen auch verschiedene Funktionen zukommen müssen. „Da die Bidder'schen Ganglien ihre Thätigkeit bald erschöpfen, wenn sie aus dem Zusammenhang mit den übrigen Herzganglien getrennt sind, andererseits aber durch mechanische Reize wieder zur Thätigkeit veranlasst werden können, so führt dies zu der Annahme, dass ihnen dann eine Erregung fehlt, die ihnen von den Zellen der Vorhöfe zukam, und die man durch ein künstliches Reizmittel ersetzen kann. Es scheint, dass sie die Reizung, die ihnen mitgetheilt wird, anhäufen und sie hernach je nach den Bedürfnissen der Organe, die sie regieren, vertheilen."

Für die Lehre von der Führerrolle der Sinusganglien ist der Erfolg der Stannius'schen Sinusligatur (erste Stannius'sche Ligatur) von maassgebender Bedeutung gewesen. Der Stillstand

des Herzens bei Anlegung einer Ligatur um die Sinusvorhoffurche wurde zuerst von Bidder (28) und Eckhard (35) auf den Wegfall des „automatischen Centrums", das im Sinus gelegen sei, bezogen. Gegen diese Auslegung erhoben Heidenhain und Nawrocki (36) Einspruch, indem sie die Reizung hemmender Apparate durch die Ligatur für den Stillstand verantwortlich machten; sie sahen denselben, wenn die Trennung durch scharfe Scheerenschnitte bewirkt wurde, manchmal gar nicht eintreten und zeigten ferner, dass der Herzstillstand nach Entfernung des Sinus kein dauernder zu sein braucht, sondern dass der Herzstumpf nach längerer oder kürzerer Zeit wieder zu pulsiren beginnt. Wie jedoch Schmiedeberg (37) nachwies, kann auch an einem Herzen, dessen Hemmungsvorrichtungen durch Atropin gelähmt sind, der Stannius'sche Stillstand in charakteristischer Weise hervorgerufen werden, was gegen die Hemmungstheorie Heidenhain's und für die Lokalisirung des automatischen Centrum im Sinus spricht. Auf der anderen Seite kam Goltz (38) bei seinen Abklemmungsversuchen unter Oel zu dem Schlusse, dass zwischen den verschiedenen Ganglienhaufen des Herzens ein wesentlicher Unterschied nicht bestehe, insofern als keinem derselben automatische Thätigkeit zukomme.

Die Annahme eines einzigen Bewegungscentrum im Venensinus erklärt am einfachsten das Zustandekommen des Contraktionstypus, d. h. des geordneten Fortschreitens der Zusammenziehung von oben nach unten, und dieser Umstand hat nicht wenig zu der allgemeinen Verbreitung beigetragen, welche diese Lehre geniesst. In neuerer Zeit trat jedoch Langendorff (39) auf Grund eingehender Versuche sehr lebhaft für die Automatie der Ventrikelganglien ein. Indem er die Stützen der Theorie von der Führerrolle der Sinusganglien einer ausführlichen Kritik unterwirft, kommt er zu dem Schlusse, dass diese Theorie durchaus nicht fest begründet sei, dass im Gegentheil aus den bekannten Thatsachen mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine Solidarität der an verschiedenen Gegenden des Herzens liegenden Ganglienzellen geschlossen werden könne. In Betreff der Einzelheiten muss auf die ausführliche und interessante Arbeit Langendorff's verwiesen werden; das letzte Wort in dieser schwierigen Frage, welche seit Bidder und Stannius schon so viele Autoren beschäftigt hat, scheint noch nicht gesprochen zu sein.

Jedenfalls beweisen die Versuche von Luciani (40), welcher den isolirten Ventrikel bei der Speisung mit Serum lange periodisch pulsiren sah, und die Beobachtung von Rossbach (41), dass die periodische Schlagfolge bei genügender Sauerstoff-

zufuhr in eine rhythmische verwandelt werden kann, dass auch die Ganglien des Ventrikels unter Umständen wohlfunktionirende Bewegungsorgane des Herzens sind.

3) Das regulatorische Nervensystem.

a) Hemmungsnerven.

Ausser dem motorischen Apparate besitzt das Froschherz noch ein regulatorisches Nervensystem, welches mit den im N. vagus zum Herzen tretenden Nervenfasern in Zusammenhang steht. Mechanische, chemische und elektrische Reizung des Vagus in seinem Verlaufe zwischen Gehirn und Herz bewirkt Verlangsamung und Stillstand des letzteren in Diastole, während dessen durch einen einmaligen (z. B. mechanischen) Reiz eine geordnete Contraktion ausgelöst wird.

Dieser Stillstand ist ein vorübergehender; nach einigen Sekunden, längstens nach einigen Minuten, stellen sich auch bei fortdauernder Reizung die Herzbewegungen wieder ein, worauf jedoch durch Reizung des anderen Vagus das Herz auf's Neue zum Stehen gebracht werden kann. Durch anhaltende elektrische Reizung des Sinus gelingt es dagegen, wie A. B. Meyer (41a) gezeigt hat, dauernden Stillstand hervorzurufen.

Zur Erklärung dieser Thatsachen sind verschiedene Hypothesen möglich. Viele Autoren nehmen an, dass im Herzen eigene Hemmungsapparate liegen, welche durch Vagus- und Sinusreizung erregt werden und so den Stillstand herbeiführen. Andere lassen den Vagus direkt auf die motorischen Ganglien hemmend einwirken und erklären diese Wirkung, wie z. B. Ranvier, aus Interferenzerscheinungen in den Ganglienzellen, wobei, wie Löwit (41b) sich ausdrückt, „die motorisch thätigen Apparate des Herzens durch besondere innere Vorgänge, die sich in den motorisch thätigen Nervenzellen selbst abspielen können, zu „hemmenden“ umgewandelt werden“. Andere, wie Foster und Gaskell, lassen die Vaguswirkung sogar direkt am Muskel angreifen. Für die Existenz eines eigenen Hemmungsapparates spricht eine Reihe von toxikologischen Thatsachen, durch deren Gewicht hauptsächlich diese Annahme zur herrschenden geworden ist.

Die hemmende Wirkung der Vagusreizung bei Fröschen ist übrigens nicht immer gleich ausgeprägt, und es ist hierauf besonders auch bei der Untersuchung von Giften Rücksicht zu nehmen. Man findet in der Literatur viele Angaben, nach welchen zu gewissen Jahreszeiten Reizung des Hemmungsvagus schlechte Resultate lieferte, oder vollständig versagte. So beobachtete Bori-

sowitsch (42) bei Fröschen im August vollständigen Verlust der Vaguserregbarkeit, nachdem schon früher Hoyer und Böhm dasselbe beschrieben hatten. Während C. Eckhard (43), ferner Klug (44) u. A. die Angabe Borisowitsch's bei ihren Fröschen nicht bestätigen konnten, giebt Schiff (45) eine ganze Reihe von Beispielen für die verschiedene Reizbarkeit des Vagus zu verschiedenen Jahreszeiten und in verschiedenen Gegenden und fordert zu weiteren Mittheilungen über diesen Gegenstand auf, wodurch eine ganz interessante Aufschlüsse versprechende Statistik gewonnen werden könne.

Ferner ist der Erfolg der Vagusreizung von verschiedenen Verhältnissen im Zustande des Herzens abhängig. Arbeitet das Herz aus irgend einer Ursache mit gesteigerter Energie, so ist der Hemmungsapparat nicht mehr im Stande, dasselbe zur Ruhe zu bringen. Aus diesem Grunde ist Vagusreizung an einem Herzen, dessen Contraktionen durch Anlegen der Aortenklemme oder durch anderweitige Steigerung des intrakardialen Druckes verstärkt sind, ferner an einem Herzen, das bei gewissen Graden erhöhter Temperatur mit vermehrter Kraft pulsirt, erfolglos. Es dürfte sich auf diese Weise die Angabe von Schelske (46a) erklären, dass bei höheren Temperaturen der Vagus gelähmt werde, da Ludwig und Luchsinger (46) bei noch höheren Temperaturen, bei welchen die Energie des Herzens wieder schwächer geworden war, die Vagusreizung von dem gewohnten Erfolg begleitet, ja eher von gesteigerter Wirksamkeit sahen.

Dagegen leidet unter anderen Verhältnissen entschieden die Erregbarkeit des Hemmungsvagus selbst Noth. So konnten Ludwig und Luchsinger den von Schelske zuerst gelieferten Nachweis, dass bei niederen Temperaturgraden der Erfolg der Vagusreizung gemindert oder aufgehoben ist, bestätigen. Es ist ferner, wie Harnack und Hafemann (47) nachwiesen, ein gewisser, nicht zu mangelhafter Ernährungszustand des Froschherzens erforderlich, damit die Vagusreizung im Stande sei, einen diastolischen Stillstand desselben zu veranlassen. Ludwig und Luchsinger hatten den Vagus auch bei langdauernder Durchspülung des Herzens mit Salzwasser, entgegen einer Angabe von Schiff (48), gut wirksam gefunden, und es war daraufhin eine Reihe von Giften durch Petri und O. Sokoloff auf ihr Verhältniss zum Vagus an dem mit Salzwasser durchströmten Herzen untersucht worden, wobei sich diese Gifte alle als vaguslähmend erwiesen. Harnack und Hafemann zeigten nun, dass bei Blutverlusten des Thieres, wie sie z. B. bei der Zerstörung des Centralnervensystems zu Stande kommen, die Reizbarkeit der Vagi

und des Sinus oft sehr rasch schwindet, und dass an einem Herzen, welches statt mit Salzwasser mit Blutflüssigkeit gespeist war, jene Gifte zum Theil ganz ohne Einfluss auf den Vagus sind, eine Angabe, welche von Luchsinger in der Arbeit von A. Glause (49) bestätigt wurde.

Man hat sich also davor zu hüten, in allen Fällen, in denen nach Applikation eines Giftes der Erfolg der Vagusreizung vermisst wird, auf die vaguslähmende Eigenschaft dieser Substanz einen Schluss zu ziehen, ohne auf die Ernährungsverhältnisse des Herzens Rücksicht zu nehmen.

b) Beschleunigungsnerven.

Neben den *hemmenden* Fasern verläuft im Vagus noch eine andere Fasergattung, durch deren Reizung *Beschleunigung* des Herzschlages hervorgerufen wird. Nachdem zuerst von Schmiedeberg (37) aus dem Erfolg der Vagusreizung an nicotinisirten Fröschen auf das Vorhandensein beschleunigender Fasern geschlossen worden war, ist ihre Existenz, welche lange angezweifelt wurde, durch die eingehenden Forschungen von Heidenhain (50) sichergestellt.

Am normalen Herzen überwiegt in der Regel der Einfluss der hemmenden Fasern und die Reizung der beschleunigenden giebt sich nur in einer auf den Stillstand folgenden Vermehrung der Pulsfrequenz zu erkennen, eine Thatsache, welche bis Heidenhain von vielen Autoren, wie u. A. auch von C. Ludwig, auf eine Aufspeicherung von Spannkräften während des Stillstandes bezogen wurde. Diese Annahme ist aber, wie Heidenhain gezeigt hat, nicht stichhaltig, denn die positive Nachwirkung fällt um so grösser aus, je stärker bei übrigens gleichlanger Dauer des Stillstandes die Reizung gewesen ist. Ferner gelingt es sowohl durch elektrische, wie durch chemische Reizung in manchen Fällen eine primäre Beschleunigung zu erzielen, wo von einer Aufspeicherung von Spannkräften nicht die Rede sein kann. Heidenhain fasst seine Resultate folgendermaassen zusammen: Der N. vagus enthält zwei verschiedene Faserklassen für das Herz. Die Wirkung der einen besteht in Herabsetzung der Pulsgrösse, der Pulsfrequenz und Vergrösserung der diastolischen Erschlaffung (*Hemmungsfasern*), die Wirkung der anderen in Steigerung der Pulsgrösse, der Pulsfrequenz und Verringerung der diastolischen Erschlaffung (*Verstärkungsfasern*). Die Eigenschaft dieser verstärkenden Fasern zeigt sich u. A. auch darin, dass bei ermüdenden Froschherzen, bei denen auf jeden zweiten oder dritten Vorhofschlag nur ein Ventrikelpuls kommt, Vagusreizung nach vor-

ausgegangener Atropinisirung regelmässige Pulsfolge herstellt, eine Wirkung, welche schon vor Heidenhain von Coats und Gaskell beobachtet worden war.

Interessant ist die Frage nach der Herkunft dieser Verstärkungsfasern, welche den Nn. accelerantes beim Säugethier entsprechen. Heidenhain schliesst aus den Resultaten einiger Versuche, dass dieselben gleichfalls in der Medulla oblongata entspringen, aber räumlich anders angeordnet sind, als die Ursprünge der hemmenden Fasern. Auf Grund des von Klug (51) gelieferten Nachweises, dass nach Degeneration sämmtlicher Nervenfasern des Vagus in Folge Durchschneidung die Vagusreizung rein beschleunigende Wirkungen hervorruft, welche von den allein noch erhaltenen, dem Vagusstamme eingelagerten Nervenzellen herrühren sollen, erkennt Heidenhain auch die Vermuthung als berechtigt an, dass die beschleunigenden Fasern möglicher Weise vom obersten sympathischen Ganglion in die Vagusbahn eintreten.

Diese Hypothese, für welche Heidenhain keinen Beweis beibringen konnte, scheint durch die Versuche von Gaskell (52) nunmehr auch für den Frosch sichergestellt zu sein. Der Sympathicuszweig, der zu dem dicht an der Austrittsstelle des Vagus aus dem Schädel gelegenen Vereinigungsganglion des Vagus und Sympathicus geht, kann isolirt gereizt werden und bringt rein verstärkende Effekte hervor, während Reizung des Vagus in seinem intracraniellen Verlaufe blos hemmende Wirkungen erkennen lässt. Vielleicht wird dieser Nachweis für das Stadium der Hemmungswirkung noch sehr fruchtbringend werden; auf die Gaskell'sche Theorie der Vaguswirkung einzugehen, müssen wir uns jedoch, als unserem Gegenstande zu fernliegend, versagen.

Literatur.

1) Ecker, Die Anatomie des Frosches IV. p. 62.

2) Ranvier, L., Technisches Lehrbuch der Histologie. Deutsch von *Nicati* u. *Wyss*. Leipzig 1888. p. 777.

3) Engelmann, Ueber d. Leitung d. Erregung im Herzmuskel. Arch. f. d. ges. Physiol. XI. p. 468. 1875.

4) Langendorff, O., Studien über Rhythmik u. Automatie d. Froschherzens. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd. p. 103. 1884.

5) Bowditch, Ueber d. Eigenthümlichkeiten d. Reizbarkeit, welche die Muskelfasern d. Herzens zeigen. Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. p. 652. 1871.

6) Merunowicz, Ueber d. chemischen Bedingungen für die Entstehung des Herzschlages. Berichte d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. p. 252. 1875.

7) Bernstein, Ueber d. Sitz d. automatischen Erregung im Froschherzen. Centr.-Bl. f. d. med. Wiss. p. 385. 1876.

8) Heidenhain, Disquisitiones de nervis organisque centralibus cordis etc. Berolini 1854. p. 47.

9) Bowditch, Does the apex of the heart contract automatically? Journ. of Physiol. I. p. 104. 1878.

10) Aubert, H., Untersuch. über d. Irritabilität u. Rhythmicität d. nervenhaltigen u. nervenlosen Froschherzens. Arch. f. d. ges. Physiol. XXIV. p. 357. 1881.

11) Ludwig, J. M., u. Luchsinger, Zur Physiologie d. Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. XXV. p. 217. 1881.

12) Löwit, Beiträge zur Kenntniss der Innervation des Herzens. II. Mitth. Arch. f. d. ges. Physiol. XXV. p. 446. 1881.

13) Gaule, J., Die Leistungen d. entbluteten Froschherzens. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 291. 1878.

14) Stiénon, Die Betheiligung d. einzelnen Stoffe d. Serums an der Erzeugung d. Herzschlages. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 263. 1878.

15) Gaskell, W. H., Tonicity of the heart and bloodvessels. Journ. of Physiol. III. p. 48. 1880.

16) Langendorff, O., Studien über Rhythmik u. Automatie d. Froschherzens. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd. p. 42. 1884.

17) v. Lucowicz, Versuche über d. Automatie d. Froschherzens. Dissert. Halle 1888.

18) Engelmann, Der Bulbus aortae des Froschherzens. Arch. f. d. ges. Physiol. XXIX. p. 425. 1882.

19) Gaskell, W. H., On the innervation of the heart, with especial reference to the heart of the tortoise. Journ. of Physiol. IV. p. 43. 1883.

20) Langendorff, O., l. c. p. 11.

21) Schtschepotjew, N., Selbständige Contraktion der Herzspitze, Veränderungen der Muskeln u. der weissen Blutkörperchen unter dem Einfluss von Chinin. Arch. f. d. ges. Physiol. XIX. p. 53. 1879.

22) Löwit, Arch. f. d. ges. Physiol. XXV. p. 447. 1881.

23) v. Basch, Ueber die Summation von Reizen durch d. Herz. Sitz.-Ber. d. k. Akademie d. Wiss. zu Wien. III. Abth. LXXIX. p. 92. 1879.

24) Ringer and Morshead, Journ. of Physiol. II. p. 246. 1878.

25) Luchsinger, B., Ueber Reizgifte peripherer Nervenenden. Arch. f. d. ges. Physiol. XXVIII. p. 80. 1882.

26) Langendorff, O., Herzmuskel u. Atropin. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 267. 1886.

27) v. Bezold, Untersuch. über d. Innervation des Herzens. Leipzig 1863. p. 305.

28) Bidder, Ueber funktionell verschiedene, räumlich getrennte Nervencentren im Froschherzen. *Müller's* Arch. p. 163. 1852.

29) Stannius, Zwei Reihen physiolog. Versuche. *Müller's* Arch. p. 85. 1852.

30) Heidenhain, Erörterungen über d. Bewegungen d. Froschherzens. *Müller's* Arch. p. 479. 1858.

31) v. Wittich, Ueber d. Abhängigkeit d. rhythmischen Bewegungen d. Herzens von den Herzganglien. Königsberger med. Jahrbücher I. p. 15. 1859.

32) Munk, H., Tageblatt d. Versamml. deutscher Naturforscher u. Aerzte zu Speyer p. 46. 1861.

33) Rosenthal, Bemerkungen über d. Thätigkeit d. automat. Nervencentra. Erlangen 1875.

34) Ranvier, Leçons d'anatomie générale. Paris 1880. p. 169. —, Techn. Lehrbuch d. Histologie. Deutsch von *Nicati* u. *Wyss*. Leipzig 1888. p. 782.

35) Eckhard, Beiträge zur Anatomie u. Physiol. II. p. 145. 1858.

36) Nawrocki, Der *Stannius'*sche Herzversuch. Studien d. physiol. Institutes zu Breslau. Herausgeg. von *Heidenhain*. Heft 1. p. 110. 1861.

37) Schmiedeberg, Untersuchungen über einige Giftwirkungen am Froschherzen. Ber. d. k. sächs. Ges. d. Wiss. p. 131. 1870.

38) Goltz, Ueber die Bedeutung der sogenannten automat. Bewegungen d. ausgeschnittenen Froschherzens. Arch. f. pathol. Anat. XXI. p. 191. 1861.

39) Langendorff, l. c.

40) Luciani, Eine periodische Funktion d. isolirten Froschherzens. Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wiss. p. 11. 1873.

41) Rossbach, M. J., Ueber d. Umwandlung der periodisch aussetzenden Schlagfolge d. isolirten Froschherzens in die rhythmische. Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wiss. p. 193. 1874.

41a) Meyer, A. B., Das Hemmungsnervensystem d. Herzens. Berlin 1869.

41b) Löwit, Beiträge zur Kenntniss d. Innervation d. Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. XXVIII. p. 338. 1882.

42) Borisowitsch, Zur Physiologie des Froschherzens. Arbeiten d. physiolog. Laboratoriums in Waschau II. p. 158. 1873. [Russisch; Referat in *Herrmann's* Jahresbericht p. 481. 1873.]

43) Eckhard, C., Herzensangelegenheiten. *Eckhard's* Beiträge VIII. p. 175. 1878.

44) Klug, F., Ueber d. Wirkung d. Digitalins auf die Blutgefässe u. das Herz. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 472. 1880.

45) Schiff, Ueber direkte Reizung der Herzoberfläche. Arch. f. d. ges. Physiol. XXVIII. p. 222. 1882.

46) Ludwig u. Luchsinger, Zur Physiologie d. Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. XXV. p. 211. 1881. — Med. Centr.-Bl. p. 404. 1879.

46a) Schelske, Ueber die Veränderungen der Erregbarkeit durch Wärme. Heidelberg 1860.

47) Harnack u. Hafemann, Arch. f. experim. Pathol. XVII. p. 181. 1883.

48) Schiff, Accad. dei Lyncei 1877. — Arch. de sciences phys. et nat. LXIII. Genève 1878.

49) Glause, Amalie, Zur Kenntniss der Hemmungsmechanismen d. Herzens. Dissert. Bern 1884. p. 39.

50) Heidenhain, Untersuchungen über den Einfluss d. Nervus vagus auf d. Herzthätigkeit. Arch. f. d. ges. Physiol. XXVII. p. 383. 1882.

51) Klug, Ueber Beschleunigungsnerven d. Froschherzens. Contr.-Bl. f. d. med. Wiss. p. 945. 1881.

52) Gaskell, On the augmentor-nerves of the heart of cold-blooded animals. [Preliminary.] Journ. of Physiol. V. p. 46. 1884; VII. p. 1—80. 1886.

II. Das isolirte Herz.

Ehe wir nach diesem kurzen physiologischen Ueberblicke der Betrachtung der Giftwirkungen näher treten, müssen wir uns zunächst mit dem Verhalten des vom Körper isolirten und künstlich

ernährten Herzens vertraut machen, weil diese Methode für die pharmakologische Forschung in letzter Zeit immer grössere Bedeutung gewonnen hat. Gestattet doch die Einführung des Herzens in einen künstlichen Kreislauf alle Einflüsse von Seiten des Gefässsystems, welche besonders bei Vergiftungsversuchen am Warmblüter so oft zu langen Diskussionen und unauflöslichen Schwierigkeiten für die Deutung der Giftwirkungen Anlass geben, mit einem Schlage auszuschalten. In erster Linie ist natürlich das *Kaltblüterherz* für diese Art der Untersuchung geeignet und hat Jahrzehnte lang ausschliesslich diesen Platz in der pharmakologischen Methodik eingenommen. Erst in den letzten Jahren wurde der Versuch angestrebt, auch das *Warmblüterherz* einer direkteren Erforschung der Giftwirkungen zugänglich zu machen.

Im Jahre 1881 wurde durch H. N. Martin (1) in Baltimore ein Verfahren beschrieben, welches gestattet, das Herz des Hundes von dem übrigen Körper, mit Ausnahme der Lungen, physiologisch zu isoliren. Die Methode ist seitdem in seinem Laboratorium fortgesetzt benutzt und verbessert worden und soll wenig zu wünschen übrig lassen, wenn es sich darum handelt, an dem aus allen Nervenverbindungen gelösten und der mechanischen Einwirkung des Thorax entzogenen Warmblüterherzen Untersuchungen anzustellen. Das Herz kann, mit defibrinirtem Hundeblut gespeist, über 10 Stunden in guter Thätigkeit erhalten werden, und es lassen sich ausser den Einflüssen von Veränderungen des Druckes, der Temperatur u. s. w. auch die *Giftwirkungen* eingehend studiren. Bis zum Jahre 1887 sind nach diesem Verfahren Versuche mit *Alkohol* von Martin und Steffens (2) und mit *Atropin* von H. G. Beyer (3) angestellt worden. Ob diese Methode in der Pharmakologie eine Zukunft haben wird, muss dahingestellt bleiben; bei der Schwierigkeit der Operation und dem immerhin complicirten Apparate hat sie bis jetzt nur wenige Anhänger gefunden. N. Tschistowitsch (4) tadelt an der Martin'schen Methode, dass der Lungenkreislauf nicht ausgeschaltet wird und deshalb die von Martin und seinen Schülern über die Veränderungen der Herzarbeit gezogenen Schlüsse illusorisch seien. Er beschreibt ein Verfahren, bei welchem mit Umgehung der Lunge das Blut aus dem rechten Ventrikel direkt in den linken Vorhof fliesst. Diese Versuchsanordnung, mittels welcher er die Wirkung von Helleborusinfus auf das Hundeherz untersucht hat, gestattet jedenfalls keine so ausgiebige Lüftung des Blutes wie die Martin'sche; es bleibt abzuwarten, wie sie sich bei der ferneren Anwendung bewähren wird.

Die methodische Erforschung der Eigenschaften des isolirten

Froschherzens verdanken wir namentlich der Ludwig'schen Schule. Die Reizbarkeit des Herzens, die Rhythmicität und Periodicität der Schlagfolge wurden durch Bowditch, Luciani u. A. eingehend untersucht. Es stellte sich bei diesen Arbeiten nach und nach heraus, dass die Leistungen des Herzmuskels nicht nur von der Einrichtung des nervösen Apparates und von der Natur der inneren oder äusseren Reize abhängen, sondern dass die Herzmuskulatur nur mit Hülfe stets frischen Nährmaterials zu funktioniren vermag. Die volle Erkenntniss und die Möglichkeit einer eingehenden Bearbeitung dieses wichtigen Satzes gestattete die Einführung der *Kronecker*'schen *„Doppelwegkanüle"* (5) in das von Ludwig's Schülern bis dahin angewandte Froschherzmanometer. Die Vervollkommnung gegenüber dem ursprünglich von E. Cyon (6) construirten Apparate zur Herstellung eines künstlichen Kreislaufes durch das am Manometer arbeitende Froschherz besteht darin, dass mittels der „Perfusionskanüle" das Herz unter beliebigem Drucke mit irgend einer Flüssigkeit leicht und bequem ausgewaschen und immer auf's Neue mit frischer Nährflüssigkeit gespeist werden kann.

Eine grosse Reihe von Arbeiten beschäftigt sich von da ab mit der Frage, welchem der verschiedenen Blutbestandtheile die Eigenschaft zukomme, die Leistungsfähigkeit des Herzens zu erhalten. Merunowicz (7) zeigte, dass sich die Herzpulsationen durch Ausspülen mit 0.6proc. Kochsalzlösung vollständig zum Verschwinden bringen lassen, und dass in diesem Zustande auch Induktionsschläge keine Contraktionen mehr auslösen können, obwohl das Herz nur ermüdet ist und durch Zufuhr von bluthaltiger Salzlösung oder Blutserum wieder zum Schlagen gebracht werden kann. Wie das Serum wirkte auch das alkoholische Extrakt desselben, etwas schwächer die Serumasche, welche diese Eigenschaft ihrem Gehalt an kohlensaurem Natron verdankt. Dementsprechend konnte Stiénon (8) besonders mit der Asche des *alkoholischen* Serumextrakts, wenn ihre Lösungen alkalisch gemacht waren, die Leistungsfähigkeit des Herzens lange Zeit unterhalten, und dass die belebende Eigenschaft des Serum nicht nur von einem in Wasser und Alkohol löslichen Eiweisskörper abhängig ist, sondern auch von seinem Alkaligehalt, der wahrscheinlich durch Bindung der gebildeten Kohlensäure wirkt, zeigten seine Durchspülungen mit neutralisirtem Serum. Andererseits konnte auch eine 0.1proc. Lösung von kohlensaurem Natron in physiologischer Kochsalzlösung das durch einfache Salzlösung erschöpfte Herz wieder zu neuer Schlagfolge anregen. In demselben Jahre fand Gaule (9), dass der physiologischen Kochsalzlösung noch

viel nachhaltigere Wirkung durch einen Zusatz von kaustischem Natron in einer Verdünnung von 1:200000 bis 1:20000 ertheilt werden könne. Er stellte fest, dass diese Durchspülungsflüssigkeit während der Herzarbeit eine Verminderung ihrer Alkalescenz erfährt, dass aber auch bei Zufuhr frischer Lösung die Leistungen des Herzens allmählich abnehmen. Hieraus zog er den Schluss, dass nicht nur Alkali gebunden werde, sondern dass das Herz seine eigenen Spannkräfte verbrauche, „dass die beträchtliche Arbeit, welche ein Herz unter dem Regime dieser anorganischen Diät leistet, nur durch Umsetzung seiner eigenen Substanz erzielt werden kann". Dieser Schlussfolgerung trat Martius (10) mit Entschiedenheit entgegen. Er wies nach, dass die alkalische Kochsalzlösung von Gaule so wenig wie die neutrale das Herz dauernd schlagfähig zu erhalten vermag. Die alkalische Salzlösung macht zwar letzte Blut- oder Serumreste aus den capillaren Spalten des Ventrikels noch verwerthbar, welche die neutrale Kochsalzlösung nicht auszuschwemmen im Stande war, indem sie dieselben, in wirksamerer Weise als die neutrale Lösung, von ihrer Kohlensäure befreit, aber wenn alle flüssigen Nährstoffe aus dem Herzen entfernt sind, verhalten sich die alkalische und die neutrale Kochsalzlösung gleich unwirksam. In diesem Zustande können nur *Serumalbumin-haltige Flüssigkeiten*, Blut, Serum, Lymphe, die Leistungsfähigkeit wieder herstellen, während Pepton, Casein, Eiereiweiss, Myosin machtlos sind. Dieses Verhältniss erwies sich als so constant und das vollständig ermüdete Froschherz reagirte so prompt auf die Zufuhr von Serumalbumin, dass v. Ott (11) 1883 diese Eigenschaft sogar zur Entscheidung der Frage benutzte, an welcher Stelle das Pepton des Darmes in Albumin verwandelt werde.

Für die Verwendung des isolirten und künstlich gespeisten Froschherzens zu *pharmakologischen Versuchen* ergiebt sich aus diesen Arbeiten als praktisches Resultat, dass als Nährflüssigkeit sowohl Blut wie Serum dienen kann, und dass beim ersteren der Serumgehalt für die Ernährung die wesentlichste Rolle spielt, während die Blutkörperchen nur als Sauerstoffträger wirken. R. Maki (12) konnte mit dem durch Centrifugiren gewonnenen Bodensatz von Blutkörperchen, wenn er ihn mit Salzlösung verdünnte, nur sehr schlechte Contraktionen des Herzens erhalten.

Nach den Versuchen von Mc Guire (13), welcher unter Kronecker's Leitung zu ermitteln suchte, welche *Füllungsflüssigkeit* das Herz am meisten kräftige, wirkt das defibrinirte Kaninchenblut am günstigsten, wenn es mit dem doppelten Volumen einer 0.6proc. Kochsalzlösung verdünnt ist, und diese Ver-

dünnung wird seitdem stets benutzt, auch wenn Schweine-, Kalbs-, Ochsen- oder Hundeblut zur Verwendung kommt.

Ueber die Wirkung von Blut der verschiedenen *Thierspecies* finden sich theilweise recht widersprechende Angaben. Man kann Alles in Allem daraus entnehmen, dass die Verwendung des Blutes von Pflanzenfressern am sichersten ist, doch scheinen auch hier gewisse Verschiedenheiten obzuwalten, indem R. Maki Ochsenblut nicht so günstig fand wie Kalbsblut. Aehnliches gilt von dem *Serum*, das nach Mc Guire am besten unverdünnt und möglichst blutkörperchenfrei verwendet wird, während Andere eine mässige Verdünnung mit indifferenter Salzlösung vorziehen. Am meisten kommt zur Verwendung das Serum von Kaninchen; Schafserum scheint diesem nicht viel nachzustehen, doch wirkt es, mit Kaninchenblut vermischt, eminent schädigend auf die Herzbewegungen ein (Mc Guire); ungünstig wirkt nach C. Roy (14) das Serum von Hund, Katze und Schwein. Da frisches Serum, besonders im Sommer, nicht immer in genügender Menge und Reinheit zu erhalten ist, verwandte Saltet (15) in trockenem Zustande conservirtes und wieder gelöstes Serumalbumin. Wenn sich dieses Präparat bewähren sollte, so würde die Anwendung desselben bei Durchspülungsversuchen unter Umständen von Werth sein, während man dem in England vielfach verwendeten getrockneten Ochsenblut (16), welches in der entsprechenden Menge Wassers gelöst und mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wird, von vornherein weniger Vertrauen entgegenbringen kann.

Von nicht geringerer Wichtigkeit als die Beschaffenheit der Nährlösung ist die ausreichende *Ventilation* derselben. Es handelt sich vor Allem darum, die bei der Herzarbeit gebildete Kohlensäure zu entfernen, denn wie schon Kronecker's (5) und McGuire's Versuche zeigten, wie ferner Klug (17) und Saltet nachwiesen, schwächen schon kleine Mengen CO_2 den Herzschlag merklich, und jedes Mittel, dem Herzen Kohlensäure zu entziehen, vermindert die Ermüdung. Das schädliche Gas kann nach den Versuchen von Saltet auch durch die Wand des Herzens in das umgebende Medium, „das Bad", unter günstigen Verhältnissen schnell abdiffundiren, weshalb dieses am besten aus physiologischer Kochsalzlösung oder sauerstoffhaltigem Blute besteht; befindet sich das Herz im Oelbade, so ist um so besser für genügende Erneuerung der Nährflüssigkeit zu sorgen. Nach R. Maki (12) empfiehlt es sich, besonders in den Sommermonaten, in denen das Blut leicht spontan an Alkalescenz abnimmt, der Lösung etwa $^1/_{10}\,\%$ kohlensaures Natron zuzusetzen und ferner den Gaswechsel der Blut-

flüssigkeit durch einen in das Reservoir geleiteten langsamen Luftstrom zu befördern.

Unter diesen für die Ernährung des Herzens und die Erhaltung seiner Thätigkeit nothwendigen Bedingungen wird man auch dasjenige Verhalten der Schlagfolge nicht beobachten, welches Luciani (18) bei dem am Manometer arbeitenden Froschherzventrikel als *Gruppenbildung* beschrieben und so eingehend studirt hat. Schon Rossbach (19) hatte gefunden, dass die Kammer, wenn sie mit rothem Serum oder Blut gefüllt war, in normalem Rhythmus schlug, und dass die unter Serumspeisung entstandene Gruppenbildung durch Einführung von blutkörperchenhaltiger Flüssigkeit wieder in die regelmässige Schlagfolge übergeführt werden konnte. Es lag nahe, die Gruppenbildung als Erstickungserscheinung aufzufassen, und Rossbach sah sich an dieser Deutung nur durch die Wirkung der Salzwasserfüllung gehindert, welche gleichfalls regelmässigen, wenn auch langsamen Rhythmus erzeugte. Hierbei kann jedoch die Salzlösung so gewirkt haben, dass sie gewisse, die Periodik erzeugende Ermüdungsprodukte, welche das Blut auf chemischem Wege beseitigte, einfach durch Ausschwemmen fortschaffte. Eine von Rossbach gleichfalls berücksichtigte Möglichkeit, dass nämlich das Säugethierserum durch toxische Einflüsse die Gruppenbildung hervorgerufen habe, wie sie ja auch durch Zusatz von Veratrin zum rothen Blute erzeugt werden konnte, wird durch Versuche von Langendorff (20) widerlegt: Auch der am lebenden Frosche abgeklemmte Ventrikel zeigte den periodisch aussetzenden Pulsationsmodus, und dieser konnte in regelmässige Schlagfolge übergeführt werden, wenn der venöse Kammerinhalt mittels Transfusion durch hellrothes Säugethier- oder Froschblut ersetzt wurde.

Durch diese Versuche ist es demnach sehr wahrscheinlich gemacht, dass der periodisch aussetzende Rhythmus eine Erstickungserscheinung ist. Klug (17) hatte allerdings eine andere Erklärung dafür gegeben. Er erhielt nämlich auch an dem mit sauerstoffhaltigem Blute gespeisten Herzen Gruppenbildung, wenn die Ligatur in einer gewissen Höhe über der Kammerfurche angelegt war, und erklärte die Erscheinung aus einem Missverhältnisse zwischen den bewegenden Kräften, den Ganglien, und der zu bewegenden Muskelmasse, welches durch die Abklemmung innerhalb der verhältnissmässig ganglienarmen Vorhöfe hergestellt sei. Dass diese Deutung jedoch nicht in allen Fällen gilt, geht aus einer anderen Versuchsreihe von Langendorff (21) hervor, in welcher auch das unverletzte erstickende Froschherz in vielen Fällen die Gruppenbildung zeigte. Wir sind demnach zu der Be-

hauptung berechtigt, dass ein unter günstigen Ernährungsverhältnissen arbeitendes Herz, wie sie für die Beobachtung der Herzthätigkeit geeignet sind, den periodisch aussetzenden Rhythmus nicht darbieten darf.

Methoden der künstlichen Cirkulation.

Gehen wir nunmehr, nachdem wir die Bedingungen für die Erhaltung der Leistungsfähigkeit des isolirten Herzens kennen gelernt haben, zur Betrachtung der Methoden über, welche für die Beobachtung der Giftwirkungen in Anwendung kommen können, so lassen sich hauptsächlich zwei Arten der Versuchsanordnung unterscheiden. Bei der einen arbeitet das ganze Herz mit erhaltenen Sinus, Vorhöfen und Klappen, indem es nach Unterbindung sämmtlicher übriger Venen- und Arterienstämme die künstliche Nährlösung durch eine Vena cava empfängt und durch eine Aorta wieder auswirft; bei der anderen ist es im Wesentlichen nur der Herzventrikel, dessen Thätigkeit in Betracht kommt.

Die erstere Versuchsanordnung wurde zuerst von E. Cyon (6) bei seinen Untersuchungen über den Einfluss der Temperaturverhältnisse auf die Herzthätigkeit angewendet, und Blasius (22) hat in Fick's Laboratorium mittels dieses Herzpräparates das Verhalten der Herzarbeit unter verschiedenen Druckverhältnissen sehr eingehend studirt. Eine Modifikation dieses Verfahrens stellt die von Coats (23) zuerst geübte Methode dar, bei welcher zur Prüfung der Veränderungen, welche die Herzarbeit unter dem Einflusse der Vagusreizung erleidet, das Herz in Zusammenhang mit dem Vagus in situ in den Röhrencirkel eingeschaltet wurde. Es leuchtet jedoch ein, dass die Präparation des Herzens, wie sie für diese Versuche nothwendig ist, bei der Kleinheit des Froschherzens keine geringen Schwierigkeiten bietet. Giebt doch Blasius selbst an, dass von 60 Präparaten, die von ihm in Angriff genommen wurden, nur 26 zu Versuchen tauglich waren, weil sie theilweise schon bei der Präparation verunglückten. Das Arbeiten mit einem so heiklen Gegenstande konnte für den Pharmakologen unmöglich sehr verlockend sein, und wir finden dasselbe auch nur sehr selten in Anwendung gezogen. Anders liegt die Sache da, wo grössere Kaltblüterspecies zur Verfügung stehen: bei Schildkröten, bei Rana pipiens und auch bei den grossen ungarischen Fröschen, denen man nach Klug (24) eine Kanüle in die Aorta einbinden kann, wie sie zu Versuchen an der Arteria carotis grosser Kaninchen dient, mag die Methode, wenn auch etwas umständlich, doch sehr wohl anwendbar sein, und wir finden sie in manchen Laboratorien des Auslandes bei Giftversuchen im

Gebrauche. Auf dieselben Thierspecies bezieht sich eine andere Methode, welche unter Leitung von Martin durch Howell und Mactier Warfield (25) zuerst angewendet wurde und seitdem in Amerika zu Giftversuchen wiederholt gedient hat. Sie behält aber, analog der Versuchsanordung, wie sie von Martin (1) zur Isolirung des Warmblüterherzens ersonnen wurde, den Lungenkreislauf bei, und die mittels dieser Methode gewonnenen Resultate sind daher mit derselben Vorsicht aufzunehmen.

Bedeutend einfacher als diese Methoden ist das Verfahren, das Herz so auf eine Kanüle aufzubinden, dass im Wesentlichen nur die *Ventrikelthätigkeit* zur Beobachtung kommt, während die Vorhöfe für die Fortbewegung des Blutes keine oder doch nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die Möglichkeit der Anwendung dieses Präparates zum Studium der Giftwirkungen war erst seit Einführung der *Kronecker*'schen Doppelweg-Kanüle gegeben, und seit dieser Zeit dient thatsächlich das am *Kronecker*'schen *Froschherzmanometer* (26) arbeitende Herz vielfach zu pharmakologischen Versuchen.

Zwei *Mariotte*'sche Flaschen, von denen durch einen T-Hahn abwechselnd die eine oder die andere mit dem zuführenden Schenkel der Doppelwegkanüle in Verbindung gesetzt werden kann, senden das Blut zu dem Herzen, welches durch eine Ligatur um die Vorhöfe auf der Kanüle befestigt ist; der abführende Schenkel der Kanüle steht durch einen Nebenschluss mit dem Quecksilbermanometer in Verbindung. Eine Vorrichtung zur Beobachtung des Pulsvolumen wird weiter unten beschrieben werden.

Gegenüber dem Kronecker'schen Verfahren bezeichnet die Einführung zweier Ventile als Ersatz für die verloren gegangene Klappenthätigkeit des Herzens durch Williams (27) einen Fortschritt. Mit Hülfe dieser Ventile cirkulirt das durch die Herzpulsationen in Bewegung gesetzte Blut in dem in seiner Weite unveränderlichen Röhrensystem unter einem bestimmten Drucke, der vom Experimentator beliebig verändert werden kann, aber unter gegebenen Verhältnissen nur von der Herzarbeit abhängig und durch die Veränderungen der letzteren variabel ist.

Der *Apparat* von Williams mit den von R. Maki (12) beschriebenen Modifikationen stellt ein ebenso brauchbares, wie in der Anwendung einfaches Instrument dar. Zwei kugelförmige, etwa 30 ccm fassende Reservoirs aus Glas, von denen das eine zur Aufnahme von normalem, das andere für vergiftetes Blut bestimmt ist, sind unten mit Gummischläuchen versehen, welche sich in einem Gabelrohre aus Glas vereinigen; der dritte Schenkel des Gabelrohres führt zu dem Zuflussventile des Apparates [1]). In

[1]) Statt des Membranventils, das seit Williams gebräuchlich geworden ist, hat Perles (Arch. f. experimentelle Pathologie XXVI. p. 88. 1889) nach einem einfachen Princip construirte, ganz aus Glas gearbeitete Ventile angegeben, über deren Brauchbarkeit bis jetzt noch keine anderweitigen Erfahrungen vorliegen.

das Herz ist eine kurze neusilberne Kanüle von der Aorta aus eingeführt und an eine *Kronecker*'sche Doppelwegkanüle angesetzt, deren einer Ast sich an das Zuflussventil anschliesst, während der andere mit dem zweiten Membranventil verbunden ist, das nach Art der Aortenklappen das Blut am Zurücktritt in das Herz verhindert. Von diesem Ventil aus fliesst das Blut wieder nach dem Reservoir zurück. In diese Strecke des Kreislaufes ist mittels eines T-Rohres das Manometer eingeschaltet; durch Verengern oder Erweitern der Ausflussöffnung mittels einer Klemme lässt sich der Druck im System nach Ermessen variiren.

Herzarbeit.

Die vom Herzen geleistete Arbeit wird gewöhnlich aus den vom Manometer gezeichneten Pulscurven berechnet, indem seit Coats (23) die Quadrate der Höhen der Curven als Ausdruck für die bei jedem einzelnen Pulse geleistete Arbeit genommen werden [1]).

Blasius (22) gelangte bei seiner Versuchsanordnung durch Rechnung zu einer Formel, in welcher die Herzarbeit als Produkt aus Hubhöhe und geförderter Last erscheint. Die Formel lässt sich folgendermaassen einfach darstellen: Setzt man den Druck, der vom (venösen) Zuflussgefässe auf dem Herzen lastet = Hv in Millimetern, die Höhe, in welcher die mit der Aorta verbundene Ausflussröhre in das Messgefäss mündet = Ha, die Menge der vom Herzen ausgetriebenen Flüssigkeit in ccm = p, so ist, wenn s die zur Austreibung von 1 ccm Serum nöthige Sekundenzahl, q die zur Austreibung desselben Quantums nöthige Anzahl von Herzschlägen bezeichnet: $\frac{(Ha—Hv)p}{s}$ = die vom Herzen in 1 Sekunde, und $\frac{(Ha—Hv)p}{q}$ = die von demselben durch einen Herzschlag geleistete Arbeit in Milligrammmetern.

Die Berechnung der verschiedenen Grössen aus den Manometercurven war bei Blasius wegen der zuweilen eintretenden Klappeninsufficienz ziemlich complicirt; durch Einführung der künstlichen Klappen sind auch für die Bestimmung der Herzarbeit günstigere Bedingungen geschaffen worden. Dreser (28), welcher mit Hülfe des *Williams*'schen Apparates die Herzarbeit in Parallele mit der Arbeit des Skeletmuskels setzte und die in der Muskelphysiologie geltenden Principien in Bezug auf die Arbeit des Froschherzens mit Erfolg angewendet hat, entfernte das Manometer und berechnete die geleistete Arbeit aus dem Produkt der von einem Pulse geförderten Blutmenge mit der Höhe der Blutsäule. So konnte er einfach durch Erheben der Ausfluss-

[1]) Vgl. hierzu die Bemerkung von Dreser (Ueber Herzarbeit und Herzgifte. Arch. f. experim. Pathol. XXIV. p. 122. Anm. 3. 1887).

öffnung über das Niveau des Zuflussreservoirs, welches in einer der *optimalen Belastung* entsprechenden Höhe fixirt wurde, den Herzmuskel unter einer *Ueberlastung* arbeiten lassen, welche (wie in der analogen Anordnung beim Skeletmuskel) in der Ruhezeit das Herz wegen der Aortenklappe nicht zu dehnen vermag. Beim Höherheben der Ausflussöffnung kommt man zu einem Punkte, wo das Herz keine Flüssigkeit mehr zu fördern im Stande ist, weil das Gewicht der überlastenden Blutsäule dem Verkürzungsbestreben des Muskels das Gleichgewicht hält. Diese Belastung stellt die *absolute Kraft* des Herzmuskels dar.

Schon Williams maass die absolute Kraft, den *„Maximaldruck“*, welchen das Herz im Manometer erzeugen konnte, indem er die Ausflussöffnung ganz verschloss und so die volle Kraft des Herzens auf die Quecksilbersäule des Manometers wirken liess. Bei dieser Versuchsanordnung muss aber das Herz längere Zeit gegen einen hohen, immer steigenden Druck arbeiten und wird dadurch sehr ermüdet, während nach der Dreser'schen *Methode* diejenige Höhe des Ausflussreservoirs, bei welcher das Herz nichts mehr zu fördern vermag, schnell zu ermitteln ist. Die Dreser'sche Methode ist daher auch dem von P. Favel (29) und nach ihm von G. Durdufi (30) angewendeten Verfahren, die ausgeworfene Blutflüssigkeit in einer senkrechten Röhre emporsteigen zu lassen, bis die Höhe der Blutsäule nicht mehr wächst, entschieden vorzuziehen.

Nicht minder wichtig als die Ermittelung der *absoluten Kraft*, welche eine Funktion des *Querschnittes* des Herzmuskels darstellt, ist die Beobachtung des *Pulsvolumen*, welches als Resultante der *Längendifferenz* der Herzmuskelfasern im diastolischen gegenüber dem systolischen Zustande angesehen werden kann. Das Pulsvolumen wird dann am grössten sein, wenn der Verkürzung der Muskelfasern keine Last entgegenwirkt, wenn die zu hebende Last gleich Null ist; bei steigender Belastung nimmt dasselbe ab und ist an der Grenze der absoluten Kraft gleich Null. Das Produkt aus Pulsvolum und Hubhöhe, d. h. die von dem einzelnen Herzschlag geleistete *Arbeit*, ist demnach bei der Belastung 0 und ebenso bei der Belastung absolute Kraft = Null; zwischen beiden Punkten wird Arbeit geleistet, und das *Arbeitsoptimum* liegt annähernd in der Mitte zwischen denselben (Dreser).

Die *Bestimmung des Pulsvolumen* geschieht entweder durch direkte Messung oder Wägung der ausgeworfenen Flüssigkeitsmengen, oder dadurch, dass man das Herz in eine mit Flüssigkeit gefüllte Kapsel einfügt, an welcher sich die Volumschwankungen wie an einem Plethysmographen beobachten lassen. Zu dem Zwecke communicirt die Kapsel mit einer graduirten Glasröhre, die entweder senkrecht oder horizontal gelagert wird;

an dieser lässt sich das Flüssigkeitsniveau im diastolischen und im systolischen Zustande ablesen und mithin bei bekanntem Durchmesser der Glasröhre auch die Volumdifferenz leicht bestimmen.

Am meisten empfiehlt sich die horizontale Lagerung der Röhre (Dreser), da bei senkrechtem Stande die Flüssigkeitssäule in der Diastole über das Niveau des Herzens emporgehoben wird und so der vollständigen Ausdehnung des Ventrikels entgegenwirkt, also eine Verminderung des Pulsvolumen zur Folge hat. Aus demselben Grunde ist es auch nicht möglich, diese Volumschwankungen aufzuschreiben und die Höhe der Curven ohne Weiteres als Ausdruck für die Grösse der Pulse zu nehmen, weil auch durch die leichteste Schreibevorrichtung ein die vollständige Erschlaffung des Herzens verhindernder Widerstand eingeführt wird.

Dieser Umstand fällt allerdings bei der von Schäfer (31) beschriebenen Methode, bei welcher die Schwankungen der in dem horizontalen Rohre hin- und hergehenden Flüssigkeitsgrenze auf einem fortlaufenden Papierstreifen photographirt werden, fort, aber die Methode ist doch so umständlich, dass sie bis jetzt noch keine weitere Verbreitung und Anwendung erfahren haben dürfte.

Graphische Methoden.

Die *graphische Aufzeichnung der Volumschwankungen* des Herzens mittels eines solchen Plethysmographen ist jedoch trotzdem von grossem Interesse und wird schon seit geraumer Zeit geübt. Eine der ersten Vorrichtungen dieser Art stammt aus dem Laboratorium von Fick und wurde von Blasius (22) bei der Bestimmung der Herzarbeit verwendet. Das Herz sitzt in dem einen Schenkel einer mit Kochsalzlösung gefüllten U-förmigen Röhre, in deren offenem Schenkel ein leichter Schwimmer, bestehend aus einem unter der Luftpumpe entgasten und mit Oel imprägnirten Korkcylinderchen, mittels eines leichten Glasfadens die Exkursionen des Flüssigkeitsniveau auf die berusste Trommel aufzeichnet. Blasius machte schon auf die vielfache Verwendbarkeit der von diesem Apparate gezeichneten Curven aufmerksam, mittels deren man die Beziehungen zwischen Systole und Diastole, die zeitlichen Verhältnisse der einzelnen Herzphasen u. s. w. viel besser als an den vom Manometer gezeichneten Druckcurven beobachten könne. Nur bei raschen Pulsen machte der Schwimmer die Exkursionen der Flüssigkeit nicht in ganzer Ausdehnung mit. Es wäre zu versuchen, ob sich nicht statt des Korkschwimmers ein nach dem von Grünhagen (32) vor Kurzem beschriebenen Verfahren aus Paraffin hergestellter Schwimmer mit Vortheil verwenden liesse, da dieser bis zu seiner oberen Kuppe in der Flüssigkeit versinkt.

Eine andere Methode der *direkten Aufzeichnung* hat wiederum Schäfer (33) angegeben. Bei dieser ist das Herz in Oel versenkt; in der horizontalen Röhre des Plethysmographen wird ein

aus Aluminium gefertigter leichter Kolben durch die Exkursionen der Flüssigkeit hin- und herbewegt und schreibt dieselben auf die berusste Trommel.

Bedeutend gebräuchlicher, als die direkte Aufzeichnung ist das Verfahren, die Volumschwankungen des Herzens, durch einen Hebel vergrössert, aufschreiben zu lassen, und zwar geschieht dies meistens durch die Uebertragung mittels einer *Marey*'schen *Trommel*. In der ursprünglichen Marey'schen Anordnung (34) ist das Herz in einer Luftkapsel aufgehängt, in der späteren, von François-Franck (35) beschriebenen, ist es in Oel versenkt, und der andere Schenkel der U-förmigen Röhre communicirt mit dem Tambour. Bei dem ähnlichen Verfahren von Martius (10) ist das am *Kronecker*'schen Manometer arbeitende Herz in physiologische Kochsalzlösung getaucht, und überträgt seine Volumschwankungen auf das Flüssigkeitsniveau im anderen Schenkel, welche dann mittels des *Marey*'schen Tambours registrirt werden. Diese Vorrichtung ist für den *Kronecker*'schen Apparat besonders deshalb wichtig, weil durch dieselbe die Pulsationen des Herzens auch während der Durchspülung, wobei das Manometer ja in Ruhe bleibt, aufgeschrieben werden können.

Vor dieser Methode der *Luftübertragung* hat ein anderes Verfahren, die Exkursionen der Flüssigkeit direkt auf einen Hebel wirken zu lassen, gewisse Vorzüge. In sehr einfacher Weise hat dies Dreser (28) bewerkstelligt, indem an Stelle des horizontalen Schenkels eine nach oben offene metallene Kapsel gesetzt wurde, über deren Rand eine sehr dünne Kautschukmembran unter Vermeidung von Luftblasen aufgebunden war; ein auf die Mitte der Membran aufgekittetes Zäpfchen griff an dem vergrössernden Schreibhebel an.

In sehr vollkommener Ausführung ist ein ähnlich wirkender Apparat in England allgemein im Gebrauche, welchen Roy 1878 (14) zuerst angegeben hat. Roy hat hier, wie er selbst angiebt, zum ersten Male das Princip streng durchgeführt, die Herzthätigkeit so aufzuzeichnen, dass die Perfusionsflüssigkeit mit der Schreibevorrichtung nichts zu thun hat.

Das mittels der Doppelwegkanüle durchspülte Herz befindet sich in einer mit Oel gefüllten Kapsel, deren Boden, durch eine sehr biegsame Membran (mit Wasser oder Glycerin benetztes präparirtes Kalbsperitonaeum), auf sinnreiche Weise leicht beweglich gemacht, mittels Hebels seine Exkursionen aufzeichnet. Der extrakardiale Druck in dieser Kapsel kann durch eine einfache Vorrichtung regulirt werden und die Exkursionen des Hebels sind leicht experimentell zu graduiren. Dieser Apparat, bei dessen Construktion dem Autor die eben erwähnte Marey'sche Methode vorschwebte, soll viel genauer als diese die Grösse und Form der Herzpulse registriren.

Das Versenken des Herzens in Oel, welches, wie wir sahen, von mehreren Autoren geübt wird, ohne dass eigentlich ein zwingender Grund dafür einzusehen wäre, ist bei dem *Roy*'schen „*Tonometer*" deshalb nöthig, weil die den Boden bildende Membran für wässerige Flüssigkeiten durchlässig ist. Nach Roy soll das Oel sogar der Kochsalzlösung vorzuziehen sein, weil es besser als diese das Herz gegen die Einwirkung der Luft schütze. Nun können aber in dem Oele, abgesehen davon, dass durch dasselbe die Kohlensäureabgabe an die Umgebung verhindert wird, Schädlichkeiten für das Herz enthalten sein, da nach Hofmann (36) selbst sogenannte reine Oele vielfach einen Gehalt an Fettsäuren besitzen. Mit Rücksicht hierauf erscheint die Modifikation des *Roy*'schen Apparates durch Gaskell (37), die mit Oel gefüllte Registrirkammer von der mit Kochsalzlösung zu füllenden Aufnahmekammer ganz zu trennen, als recht zweckmässig.

III. Allgemeine Giftwirkungen am Herzen.

Um die Wirkungen eines Giftes auf den Cirkulationsapparat des Kaltblüters zu beobachten, wählt man gewöhnlich den Weg der subcutanen Einspritzung, während die Vergiftung per os seltener geübt wird. Die Methode der Injektion des Giftes durch eine in die Vena abdominalis des Frosches eingebundene Kanüle, welche u. A. von Rossbach angewandt und von Köhler in seinem Handbuch der physiologischen Therapeutik (p. 178. 1876) empfohlen worden ist, erscheint nicht geeignet, eindeutige Resultate zu erzielen. Bei dieser Art der Einführung bringen selbst indifferente Flüssigkeiten, wie physiologische Kochsalzlösung oder Blutserum, oft sehr erhebliche Störungen der Schlagfolge hervor[1]), und noch viel mehr wird dies bei der Injektion von Giftlösungen der Fall sein, bei welchen ausserdem unter Umständen noch lokale Wirkungen auf die Herzsubstanz das Vergiftungsbild verwirren können.

Die am Herzen zu beobachtenden Erscheinungen betreffen hauptsächlich den *Rhythmus* und die *Energie* der Herzschläge.

Abnahme der Frequenz, der Pulsgrösse und Stillstand des Herzens kann durch Reizung des hemmenden oder durch Lähmung des motorischen Apparates bedingt sein. Eine Betheiligung der Ursprünge des Hemmungsvagus kann ausgeschlossen werden, wenn nach Durchschneidung der Vagi oder Zerstörung des Central-

[1]) Vgl. hierüber Zweifel, Arch. f. experim. Pathol. IV. p. 397. 1875. — Klug, Arch. f. Physiol. p. 486. 1880.

nervensystems die Erscheinungen dieselben bleiben; durch Atropin sind wir im Stande, auch die intrakardialen Hemmungsvorrichtungen völlig auszuschalten. Aendert sich nach Atropinzufuhr an den Erscheinungen nichts, so ist der *Hemmungsapparat* am Zustandekommen derselben unbetheiligt.

Dies ist wenigstens die Schlussfolgerung, welche aus der herrschenden Lehre über die Wirkungsweise des Atropin zu ziehen ist, während manche Autoren die Atropinwirkung bekanntlich ganz anders zu deuten versuchen. In jedem Falle jedoch ist das Verhalten der verschiedenen Gifte zum Atropin von grundsätzlicher Bedeutung.

Unter den Erscheinungen am *motorischen Apparate* müssen die Aenderungen der Frequenz und die Unregelmässigkeiten im Rhythmus in erster Linie auf die Ganglien des Herzens bezogen werden, wenn auch bei geringfügigen Beschleunigungen und Verlangsamungen eine Betheiligung des Herzmuskels nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Da die hemmenden Vagusfasern beim Frosche keinen normalen Tonus besitzen, so braucht bei einer beobachteten Vermehrung der Frequenz auf einen etwaigen Fortfall des Vagustonus keine Rücksicht genommen zu werden.

Beschleunigung der Pulse durch eine Wirkung auf die beschleunigenden Vagusfasern wird nur äusserst selten beobachtet. Wenn man mit E. Harnack (Die Bedeutung pharmakologischer Thatsachen für die Physiologie des Froschherzens. Halle 1881) annimmt, dass die beschleunigenden Vagusfasern auch mit einem eigenen kardialen Beschleunigungsapparate in Verbindung treten, so könnte noch eine besondere Wirkung auf beschleunigende Apparate unterschieden werden. Derartige Angaben liegen aber für den Frosch nicht vor und es dürfte sich im gegebenen Falle überhaupt schwer feststellen lassen, ob eine erhöhte Frequenz durch Erregung der motorischen Ganglien oder der „beschleunigenden Apparate" bedingt ist.

In Fällen, in denen eine Abnahme der Contraktionsenergie bei nahezu gleichbleibender Frequenz beobachtet wird, darf man wohl in erster Linie den Herzmuskel hierfür verantwortlich machen.

Die Beobachtungen am Herzen in situ können durch die Untersuchungen am isolirten und mit künstlichem Kreislaufe versehenen Herzen in wünschenswerther Weise vervollständigt werden. Will man den Einfluss eines Giftes auf den Herzmuskel kennen lernen, so kann dazu am besten die künstlich gespeiste *Herzspitze* dienen. Besonders aber lassen sich mit dieser Methode die unter der Einwirkung eines Giftes zu Stande kommenden Ver-

änderungen in der *Leistungsfähigkeit des Herzens* zur Anschauung bringen und in ihre einzelnen Componenten zerlegen.

Die *Arbeitsleistung des Herzens* ist von zwei Faktoren abhängig: von der *Frequenz* seiner Schläge und von der *Grösse* der einzelnen Pulse.

Die Beobachtung der *Pulsfrequenz* an dem mit künstlichem Kreislaufe versehenen Herzen ist wohl von Werth und kann die beim Herzen in situ gewonnenen Resultate bestätigen, doch darf man hierbei gewisse Punkte nicht aus dem Auge verlieren. Die vielfach diskutirte Frage, wie sich die Pulsfrequenz unter verschiedenen Höhen des Blutdrucks verhält, ist noch nicht endgültig entschieden. Marey (38) fand beim Schildkrötenherzen, dass Verminderung des arteriellen Druckes Beschleunigung, Erhöhung desselben Verlangsamung zur Folge habe, und leitete davon den Satz ab, dass die Gesammtarbeit eines gänzlich aus seinen Nervenverbindungen gelösten Herzens constant bleibe, die Frequenz in umgekehrtem Verhältnisse zur Belastung stehe. Blasius (22) dagegen konnte beim Froschherzen kein constantes Verhältniss zwischen Blutdruck und Pulsfrequenz nachweisen, und Drosdow (39), welcher die Beobachtung von Marey für das Schildkrötenherz bestätigt, sah am Froschherzen die Verlangsamung, die er übrigens auf Reizung des Hemmungsapparates zurückführt, weniger deutlich als bei jenem hervortreten. Howell und Mactier Warfield (25) wiederum fanden weder beim Frosch-, noch beim Schildkrötenherzen die Aenderungen des arteriellen Druckes von Einfluss auf die Frequenz der Pulsationen.

Wenn demnach die wechselseitigen Beziehungen zwischen Blutdruck und Pulsfrequenz noch streitig sind, so hat die Beachtung der *Temperaturverhältnisse* eine um so grössere Wichtigkeit. Aus den Versuchen von E. Cyon (6a) ist bekannt, wie sehr die Häufigkeit der Herzschläge von der Temperatur der Umgebung abhängt. Es ist daher nach Möglichkeit dafür Sorge zu tragen, dass während eines Versuches die Temperaturverhältnisse des Herzens, wie der benutzten Füllungsflüssigkeiten möglichst constant gehalten werden. Von Interesse ist in dieser Beziehung eine Angabe bei Blasius. Er glaubte bei seinen Versuchen zunächst eine gewisse Gesetzmässigkeit zwischen Blutdruck und Pulsfrequenz aufgefunden zu haben, bis er sich davon überzeugte, dass seine Resultate auf einem Versuchsfehler beruhten: bei höherem Füllungsdrucke erfolgt raschere, bei höherem arteriellen Drucke langsamere Strömung des Blutes; das Herz wird daher bei rascherem Strömen mehr die Temperatur der Füllungsflüssigkeit, bei langsamerem mehr die des umgebenden Salzwassers an-

nehmen, und die Temperatur in beiden Gefässen kann ja nie *ganz* constant gehalten werden. Da unter dem Einflusse von Giften, z. B. durch grössere Erschlaffung des Herzens, gleichfalls Aenderungen in der Strömungsgeschwindigkeit zu Stande kommen können, so muss man sich hüten, etwa eintretende Frequenzänderungen sofort als direkte Wirkung der angewandten Substanz aufzufassen.

Die *Grösse* der einzelnen Herzpulse wird bestimmt durch die Verkürzungsgrösse der Muskelfasern, d. h. die Längendifferenz derselben im systolischen gegenüber dem diastolischen Zustande. Dieselbe ist erstens von der *Energie* der *Contraktion,* zweitens von dem *Elasticitätszustande* der Herzmuskulatur abhängig. Die *Herzgifte* können auf beide Faktoren ihre Wirkung äussern; sie können die Contraktionsenergie des Herzens vermindern oder erhöhen, andererseits können sie Veränderungen in den elastischen Eigenschaften des Herzmuskels hervorbringen, welche Vergrösserung oder Verkleinerung des Pulsvolumen zur Folge haben. Ein Maass für die *Contraktionsenergie* des Herzmuskels bietet die Bestimmung der *absoluten Kraft,* und die Vergleichung derselben beim normalen Herzen mit der Grösse, die sie unter der Einwirkung des Giftes annimmt, giebt daher Aufschluss darüber, ob das betreffende Gift die Leistung des physiologischen Querschnittes des Herzmuskels erhöht oder herabsetzt (Dreser). Ferner kann durch Bestimmung des Pulsvolumen beim Widerstande Null ein Schluss auf Elasticitätsveränderungen im Herzmuskel ermöglicht werden. Es lässt sich sogar, wie Durdufi (30)angegeben hat, in manchen Fällen die Veränderung der *Dehnbarkeit* direkt nachweisen, indem nach einem zuerst von Dreser (28) benutzten Verfahren die Volumzunahme, welche der mittels Kochsalzdurchspülung zur Ruhe gebrachte Ventrikel unter verschiedenen Belastungen erfährt, im normalen und im vergifteten Zustande verglichen wird.

Man darf bei Beurtheilung der Veränderungen im Pulsvolumen, welche am künstlich gespeisten Herzen beobachtet werden, nicht ausser Acht lassen, dass die Pulsgrösse unter Umständen in einem gewissen Abhängigkeitsverhältniss von der Pulsfrequenz steht, wie dies von verschiedenen Seiten angegeben wurde. Wird z. B. auf irgend welche Weise die Schlagfolge stark verlangsamt, so gewinnt das Herz mehr Zeit, sich in der Diastole mit Blut zu füllen: die Grösse der Pulse nimmt zu; umgekehrt werden die Exkursionen der Volumcurve um so unergiebiger ausfallen, je öfter das Herz sich in der Zeiteinheit zusammenzieht. Aber auch bei gleichbleibender Frequenz darf die unter dem Einflusse eines Giftes veränderte Grösse des Pulsvolumen nicht unbedingt als direkte

Einwirkung dieser Substanz auf den Herzmuskel angesehen werden. Es wäre denkbar, dass das Gift mittelbar, durch Wirkung auf das Nervensystem des Herzens, diesen Effekt hervorbringt, wie ja durch Vagusreizung auch ohne Verlangsamung eine Vergrösserung der Pulse erzielt werden kann (Durdufi). Die Frage, wie diese Vergrösserung zu erklären ist, ob auch hier Elasticitätsänderungen des Muskels im Spiele sind, welche durch nervöse Einflüsse zu Stande kommen, wird wohl nicht so bald entschieden werden können.

Literatur.

1) Martin, H. N., Observations on the direct influence of variations of arterial pressure upon the rate of beat of the mammalian heart. Studies from the biolog. Laboratory of the Johns Hopkins Univ. Baltimore II. p. 213. 1881. — Eine kurze Beschreibung der Methode u. Aufzählung der bis 1887 nach derselben angestellten Arbeiten findet sich im Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 584. 1887.

2) Martin and Steffens, The effect of alcohol on the isolated heart of the dog. Studies from the biolog. Laboratory of the Johns Hopkins University Baltimore 1883.

3) Beyer, H. G., The influence of atropin upon the dogs heart. Amer. Journ. of med. Sciences July 1886.

4) Tschistowitsch, N., Centr.-Bl. f. Physiol. I. p. 133. 1887.

5) Kronecker u. Stirling, Das charakteristische Merkmal der Herzmuskelbewegung. Beiträge zur Anat. u. Physiol., als Festgabe *Carl Ludwig* gewidmet. Leipzig 1875. p. 173.

6a) Cyon, E., Ueber d. Einfluss d. Temperaturänderungen auf Zahl, Dauer u. Stärke d. Herzschläge. Ber. d. k. sächs. Ges. d. Wiss. p. 256. 1866.

6b) Cyon, E., Methodik d. physiologischen Experimente u. Vivisektionen. Giessen 1876. p. 134.

7) Merunowicz, Ueber d. chemischen Bedingungen f. d. Entstehung d. Herzschlages. Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. p. 252. 1875.

8) Stiénon, Die Betheiligung der einzelnen Stoffe des Serums an der Erzeugung des Herzschlages. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 263. 1878.

9) Gaule, J., Die Leistungen d. entbluteten Froschherzens. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 291. 1878.

10) Martius, Fr., Die Erschöpfung u. Ernährung d. Froschherzens. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 543. 1882.

11) v. Ott, Ueber die Bildung von Serumalbumin im Magen u. über die Fähigkeit d. Milch, das Froschherz leistungsfähig zu erhalten. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 1. 1883.

12) Maki, Rioschiro, Ueber d. Einfluss d. Kamphers, Coffeins u. Alkohols auf das Herz. Strassburg 1884.

13) Mc Guire, Ueber d. Speisung d. Froschherzens. (Mitgetheilt von *Kronecker*.) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 321. 1878.

14) Roy, C. S., On the influences which modify the work of the heart. Journ. of Physiol. I. p. 452. 1878.

15) Saltet, Ueber die Ursachen der Ermüdung des Froschherzens. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 567. 1882.

16) Siehe z. B. Sidney Ringer, Journ. of Physiol. III. p. 380. 1882.

17) Klug, F., Ueber den Einfluss gasartiger Körper auf die Funktion des Froschherzens. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 435. 1879.

18) Luciani, Eine periodische Funktion d. isolirten Froschherzens. Ber. d. k. sächs. Ges. d. Wissensch. p. 11. 1873.

19) Rossbach, M. J., Ueber die Umwandlung der periodisch aussetzenden Schlagfolge d. isolirten Froschherzens in die rhythmische. Ber. d. k. sächs. Ges. d. Wissensch. p. 193. 1874.

20) Langendorff, O., Studien über Rhythmik u. Automatie d. Froschherzens. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd. p. 103. 1884.

21) Langendorff, Ebenda p. 117.

22) Blasius, W., Am Froschherzen angestellte Versuche über d. Herzarbeit unter verschiedenen innerhalb des Kreislaufs herrschenden Druckverhältnissen. Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg N. F. II. p. 49. 1871.

23) Coats, Berichte d. k. sächs. Ges. d. Wissensch. p. 360. 1869.

24) Klug, Fr., Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880.

25) Howell and Mactier Warfield, The influence of changes of arterial pressure upon the pulse rate, in the frog and terrapin. Studies from the biolog. Laboratory Johns Hopkins Univ. Baltimore II. p. 235. 1881.

26) Kronecker, H., Apparate für Physiologie. Bericht über d. wissenschaftl. Apparate auf d. Londoner internat. Ausstellung im Jahre 1876. Braunschweig 1881.

27) Williams, F., Ueber die Ursache der Drucksteigerung bei der Digitalinwirkung. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. XIII. p. 1. 1880.

28) Dreser, H., Ueber Herzarbeit u. Herzgifte. Arch. f. experim. Pathol. XXIV. p. 221. 1887.

29) Favel, P., Les médicaments du coeur. Paris 1887. — Auch: Thèse de Lyon p. 357. 1887.

30) Durdufi, G., Beiträge zur pharmakolog. Physiologie d. Frosch herzens. Arch. f. experim. Pathol. XXV. p. 441. 1889.

31) Schäfer, E. A., A method of recording changes of volume by means of photography and its application to the plethysmographic record of the normal frog heart. Journ. of Physiol. V. p. 127. 1884.

32) Grünhagen, Ein neues manometrisches Verfahren zur Demonstration vasoconstriktorischer Centren im Rückenmark d. Frosches. Arch. f. d. ges. Physiol. XXV. p. 251. 1881.

33) Schäfer, E. A., The piston recorder, an apparatus for recording and measuring the changes of volume of the contracting frog's heart. Journ. of Physiol. V. p. 130. 1884.

34) Marey, Travaux du laboratoire de Marey p. 52. 1875. — Vgl. auch *Cyon's* Physiol. Methodik p. 141.

35) François-Franck, Travaux du laboratoire de Marey p. 311. 1877.

36) Hofmann, Ueber die Reaktion d. Fettes u. s. w. Beiträge zur Anat. u. Physiol., Festgabe an *Carl Ludwig*, p. 134. 1875.

37) Gaskell, W. H., Philosophical Transactions CLXXIII. p. 1019. 1882.

38) Marey, De l'uniformité du travail du coeur etc. Comptes rendus LXXVII. p. 367. 1873.

39) Drosdow, Die Innervation d. ausgeschnittenen Herzens kaltblütiger Thiere bei künstl. Blutcirkulation. Petersb. med. Anzeiger Nr. 36. 1875 [Russisch; Referat in *Hermann's* Jahresbericht p. 42. 1875].

Wir können nunmehr der Betrachtung der Giftwirkungen näher treten, nachdem wir uns im Vorstehenden die nöthigsten Voraussetzungen für das Verständniss derselben verschafft haben, und es handelt sich zunächst um die Eintheilung des umfangreichen Stoffes.

Aus dem letzten Abschnitte geht hervor, dass wir bei vielen Giften nicht zu entscheiden im Stande sind, was Muskel- und was Nervenwirkung, wie viel von den zu Tage tretenden Erscheinungen der Affektion des einen oder des anderen Systems zuzuschreiben ist, besonders da bei manchen Stoffen die Einwirkung auf beide Theile gleichzeitig zu Stande kommt. Wir können daher die Giftwirkungen nicht systematisch betrachten, sondern nur eine Gruppirung der verschiedenen Substanzen nach Maassgabe ihrer hauptsächlichen Eigenschaften vornehmen. Wir würden diejenigen Körper, deren Wirkungen in einer besonderen Beziehung zum *Hemmungsapparate* stehen, gesondert zu betrachten haben und ihnen diejenigen gegenüberstellen, welche in erster Linie am *muskulo-motorischen Apparate* des Herzens angreifen.

Die Gifte dieser Gruppe lassen sich je nach dem Vorherrschen der Wirkung auf den Muskel oder der auf die motorischen Ganglien in zwei Abtheilungen einreihen, von denen die eine die *„Herzmuskelgifte“*, die andere die *„Herzganglengifte“* umfasst. Der Betrachtung der ersteren, als der wichtigeren, sind die folgenden Capitel gewidmet.

IV. Specielle Giftwirkungen.

Giftwirkungen am muskulomotorischen Apparate.

Herzmuskelgifte.

1) Digitalingruppe.

Zur pharmakologischen Gruppe des Digitalin zählt eine grosse Reihe von Stoffen, welche bei aller Verschiedenheit ihrer chemischen Eigenschaften doch in ihren pharmakologischen Wirkungen die grösste Uebereinstimmung zeigen, so dass die mit dem einen Gifte gewonnenen Erfahrungen, einige quantitative Unterschiede abgerechnet, auch auf die anderen Glieder der Gruppe übertragen werden können (Schmiedeberg).

Die Digitaline sind Herzgifte in des Wortes strengster Bedeutung; ein unter der Digitalinwirkung stehender Frosch hüpft nach Eintritt des systolischen Herz-Stillstandes anfangs noch munter umher, ein Beweis, wie wenig die übrigen Funktionen des

Körpers durch das Gift beeinträchtigt werden. Die Wirkung auf das Froschherz ist eine sehr charakteristische; sie bildet daher den Ausgangspunkt für die neueren Untersuchungen über die Digitalingruppe, und es kann zu dieser nach Schmiedeberg jede Substanz ohne Weiteres gerechnet werden, die an Fröschen diese Wirkung zunächst ohne andere Erscheinungen hervorruft. Eine Zusammenstellung der bis 1882 isolirten und chemisch genauer untersuchten Glieder dieser Gruppe verdanken wir Schmiedeberg (1), welcher auch in seiner Arbeit die hauptsächlichste Literatur über diesen Gegenstand zusammengetragen hat.

Die wichtigsten Körper der Digitalingruppe sind das *Digitalin, Digitalein* und *Digitoxin* als Bestandtheile der Digitalis, das *Oleandrin* und *Neriin*, das *Adonidin*, das *Evonymin*, das *Scillain*, das *Helleborein*, das *Convallamarin*, das *Antiarin* und das *Strophanthin*. Das *Erythrophlacin*, ein Alkaloid, das nach Harnack und Zabrocki (2) am Froschherzen Digitalinwirkung hat, steht in seinen sonstigen Eigenschaften den Stoffen der Pikrotoxingruppe nahe.

Zu eingehenden pharmakologischen Untersuchungen haben am häufigsten das Digitalin und das Helleborein gedient. Es darf jedoch nicht ausser Acht gelassen werden, dass nach den Untersuchungen von Schmiedeberg (3) alle käuflichen Digitalinsorten fremde Beimengungen enthalten; so finden sich selbst in dem *Nativelle*'schen Digitalin ausser Digitoxin noch Toxiresin und Digitaliresin, harzartige Spaltungsprodukte des Digitalin und Digitalein, welche zur Pikrotoxingruppe gehören, und es dürfen daher die bei Anwendung dieser Präparate beobachteten Erscheinungen nicht ohne Weiteres als Digitalinwirkungen angesehen werden.

Stannius (4) war einer der ersten, der die Einwirkung der Digitalis auf das Herz untersuchte. Während er dieselbe bei *Katzen* sehr giftig fand, konnte er bei Fröschen, welche er nach Beibringung von Hautwunden in einem Digitalisaufgusse leben liess, keinerlei Wirkung constatiren; auch wenn das Infus in das mit Blut gefüllte Herz gebracht wurde, hörten die Bewegungen desselben nie völlig auf, und nur durch Einspritzen des Giftes in das blutleere Herz konnte er dauernden Stillstand erhalten. Anders lauten schon die Angaben von Eulenburg und Ehrenhaus (5). Sie tauchten das ausgeschnittene Froschherz mit dem unteren Drittel in eine Digitalinlösung; in nicht zu concentrirter Lösung schlug das Herz rascher, mit grosser Kraft, und es traten in ziemlich regelmässigen Intervallen etwa minutenlange Pausen in der Schlagfolge des Herzens ein. Eine vollständige Beschreibung der charakteristischen Herzwirkungen findet sich zuerst bei Vulpian (6), welcher das Digitalin von *Homolle* und *Quevenne* Fröschen und

Tritonen subcutan beibrachte. Dybkowsky und Pelikan (7) schilderten gleichfalls schon ganz genau und vollständig die am Froschherzen unter der Wirkung von Upas Antiar, Tanghinia venenifera, Helleborus viridis und Digitalis zu Stande kommenden Erscheinungen.

Sehr eingehend hat Böhm (8) die Digitalinwirkung an Fröschen studirt. Er brachte den Thieren *Merck*'sches Digitalin in 5proc. Glycerinlösung in den Lymphsack und bemerkte bei kleinen Dosen (1—3 mg), dass bald die Systole verstärkt, die Diastole unvollkommen wurde. „Der Ventrikel erscheint im Moment der Systole vollkommen weiss, die Vorhöfe mühen sich ersichtlich ab, ihn während der Diastole mit Blut zu füllen; dieser Zustand kann sehr leicht dazu führen, dass die Zahl der Herzschläge auf einmal ohne vorherige Aenderung ihres Tempos auf die Hälfte der ursprünglichen Schlagzahl reducirt erscheint, so dass erst auf jeden zweiten Vorhofpuls ein Ventrikelpuls kommt. Die Vorhöfe arbeiten dabei fortgesetzt sehr kräftig und es kann vorkommen, dass sie bei ihren nutzlosen Bestrebungen bersten. Endlich tritt systolischer Stillstand des Ventrikels ein, dem nach einiger Zeit auch die Vorhöfe nachfolgen." Bei ganz kleinen Dosen beobachtete Böhm auch die Unregelmässigkeiten im Wechsel zwischen Erschlaffung und Contraktion der Ventrikelmuskulatur, welche schon von Dybkowsky und Pelikan mit peristaltischen Bewegungen verglichen wurden.

Die Arbeit von Klug (9) nimmt auf's Neue die Untersuchung der Digitalinwirkung in umfassender Weise auf. Klug liess den Froschventrikel am *Kronecker*'schen Froschherzmanometer arbeiten und constatirte auch hier bei Dosen von 1—3 mg Digitalin (von Merck) auf 20 ccm Blut neben anfänglich beschleunigter Herzaktion, welche er, da sie bei Vergiftungsversuchen am unversehrten Frosch ausblieb, auf Reizung der motorischen Centren durch die verhältnissmässig concentrirte Lösung bezieht, eine sich bis zur bleibenden Systole steigernde Contraktion des Ventrikels. Die kleinen Dosen bewirkten dabei zuweilen eine geringe Steigerung des Blutdrucks, welche jedoch auch fehlen konnte; die Höhe der einzelnen Contraktionscurven nahm unter dem Einflusse des Giftes langsam ab.

Wesentlich andere Erscheinungen sah Williams (10), welcher das Herz in einen vollständigen künstlichen Kreislauf, den oben beschriebenen *Williams*'schen Apparat, einschaltete, um die Ursache der nach Digitalis bei Säugethieren und am Menschen beobachteten Blutdrucksteigerung zu studiren. Williams wählte wegen seiner leichteren Löslichkeit das *Helleborein*, das er in

1proc. Lösung verwandte. Wurden einige Tropfen dieser Lösung der Aussenflüssigkeit des Herzens zugesetzt, so beobachtete man schon nach wenigen Minuten eine Verlangsamung der Pulse unter Zunahme der Höhe derselben und erheblicher Steigerung des mittleren Druckes. Da hierbei die absolute Leistungsfähigkeit des Herzens („der Maximaldruck") nicht erhöht war, so konnte die Drucksteigerung nur von einer Zunahme des Pulsvolumen und der dadurch bedingten besseren Ausnutzung der Herzkraft abhängig sein. Im weiteren Verlaufe des Versuchs konnte Williams auch die höheren Grade der Digitalinwirkung nach und nach eintreten sehen und theilt die Vergiftungserscheinungen in folgende 4 Stadien ein:

1) Zunahme des Pulsvolumen ohne Veränderung der absoluten Leistungsfähigkeit.

2) Stadium der sogenannten Peristaltik.

3) Systolischer Ventrikelstillstand, mit nachfolgendem Stillstand der Vorhöfe. In diesem Stadium kann das Herz durch mechanische Ausdehnung wieder zum Schlagen gebracht werden (Schmiedeberg, 11).

4) Völlige Lähmung des ganzen Herzens, mit Verharren in systolischer Stellung. Aeusserlich zeigt das Herz dieselbe Beschaffenheit wie im vorigen Stadium; nach gewaltsamer Ausdehnung kehrt es in die systolische Stellung wieder zurück, aber Pulsationen können durch kein Mittel mehr hervorgerufen werden (Schmiedeberg, 1).

Die Eintheilung in diese 4 Stadien hat den Vorzug, grosse Uebersichtlichkeit in die mannigfachen Erscheinungen zu bringen, und es erscheint vortheilhaft, zunächst an der Hand derselben die übrigen Angaben der Betrachtung zu unterwerfen. Es muss jedoch vorausgeschickt werden, dass dieses vollständige Bild der Digitalinvergiftung nicht bei allen Kaltblüterspecies in gleicher Weise zu beobachten ist. Am leichtesten kommen alle diese Erscheinungen an der *Rana temporaria* und an der *Lacerta viridis*, weniger leicht und zum Theil in etwas abweichender Weise bei *Rana esculenta* zu Stande (Schmiedeberg, 11). So erzeugt nach Koppe (12) das *Digitoxin* bei R. temporaria schon in Dosen von $^1/_{10}$ mg den charakteristischen Herzstillstand, während bei Rana esculenta 1 bis $1^1/_2$ mg hierzu nöthig sind. Bei *Kröten* lässt sich nach Vulpian (6) der Stillstand nur schwer oder gar nicht erzeugen und Foster (13) fand diese Thiere gegen die Wirkungen des Antiar völlig immun.

Das *erste Stadium* der Vergiftung bietet naturgemäss für die Beurtheilung der therapeutischen Verwendung des Digitalin das

grösste Interesse, denn jede weitergehende Wirkung setzt die Leistungsfähigkeit des Herzens stark herab. Es ist klar, dass die Vergrösserung des Pulsvolumen, selbst wenn sie mit geringer Verlangsamung einhergeht, zu einer Vergrösserung der *Arbeitsleistung* führen muss. Wie Williams dies durch die Steigerung des Druckes in dem in seiner Weite unveränderlichen Röhrensystem nachweisen konnte, so hatte schon vorher Böhm (8) an dem Ludwig-Coats'schen Herzpräparate nach der Blasius'schen Formel die Herzarbeit direkt berechnet und unter dem Einflusse kleinster Digitalinmengen ($^1/_2$—1 mg Digitalin von Merck) regelmässig eine Steigerung der von dem einzelnen Herzschlag geleisteten Arbeit (oft von 11 auf 20 Milligrammmeter) constatirt, welche bei grösseren Dosen allmählich in Abnahme bis Vernichtung der Leistungsfähigkeit überging. Dass Klug (9) diese Vergrösserung des Pulsvolumen bei dem am *Kronecker*'schen Manometer arbeitenden Herzen nicht nachweisen konnte, liegt wohl an der zu starken Concentration seiner Digitalinlösung. Erzielte er doch auch mit derselben, ganz abweichend von den Resultaten Williams' und von seinen eigenen, am Froschherzen in situ gemachten Beobachtungen, eine starke Vermehrung der Frequenz.

Während daher Böhm wie Williams die nach Digitalin auftretende Blutdrucksteigerung auf vermehrte Herzthätigkeit bezieht, erklärten Klug und nach ihm Andere wie Donaldson und Stevens (14) ihr Zustandekommen durch eine Verengerung der Gefässe, auf deren Muskulatur das Gift eine ähnliche Wirkung ausübe, wie auf die Muskelsubstanz des Herzens. So beobachtete Klug Steigerung des Seitendruckes in der Aorta des Frosches selbst dann, wenn die Pulse an Frequenz und Höhe abgenommen hatten. Diese Wirkung gehört aber schon dem zweiten Stadium der Digitalinvergiftung an und kommt für die anfängliche Beeinflussung der Herzthätigkeit durch Digitalis nicht in Betracht. Auf die Frage, ob eine Verengerung der Gefässe unter der Digitalinwirkung auftritt, und wie ihr Zustandekommen erklärt werden muss, kann hier nicht näher eingegangen werden; doch mag erwähnt sein, dass Koppe (12) bei dem chemisch reinen Digitoxin diese Wirkung nicht nachweisen konnte.

Den übereinstimmenden Angaben von Böhm und Williams steht die Behauptung von Donaldson und Stevens (14) gegenüber, dass das Digitalin eine *Abnahme* der Herzarbeit verursache. Donaldson und Stevens arbeiteten mit dem Herzen von *Pseudemys rugosa*, *Rana pipiens* und *Rana palustris*, welches eine Blut-Kochsalzlösung durch die Vena cava empfing und durch die Aorta auswarf, und nahmen als Maassstab für die Herzarbeit

das geförderte Blutquantum, da alle übrigen Faktoren der Blasius'schen Formel während eines Versuchs constant erhalten wurden. Auch sie machten ihre Untersuchung mit *Merck*'schem Digitalin und ihre Dosen (0.35—5 mg) sind, in Anbetracht der von ihnen verwendeten grösseren Thierspecies nicht sehr verschieden von denen, welche Böhm angewendet hat (0.5—1 mg), so dass der Grund für ihre abweichenden Resultate nicht ohne Weiteres einzusehen ist. Doch ergiebt sich die Ursache der Differenzen aus Folgendem: Donaldson und Stevens suchten sich den normalen Verhältnissen nach Möglichkeit zu nähern. Sie arbeiteten deshalb mit möglichst geringem venösen Druck (8 cm Serum) und beobachteten, dass unter der Einwirkung des Digitalin die Muskulatur der Vorhöfe bald schrumpft und weniger Blut in den Ventrikel fördert, wodurch sich der Ausfall in der Nutzleistung desselben erklärt. Donaldson und Stevens sind nun aber der Ansicht, dass ihre Versuchsanordnung und ihr Versuchsobjekt, das ganze Herz, den Vorzug vor dem Williams'schen und dem Böhm'schen Verfahren verdienen. In den Versuchen dieser Autoren sei der hohe venöse Druck, unter welchem das Herz arbeite, bei der durch Digitalin nachweisbar gesteigerten Dehnbarkeit des Herzmuskels einzig und allein die Ursache für eine Vergrösserung der Herzcapacität, welche am Herzen in situ und unter niedrigem, dem normalen nahekommendem venösen Drucke nicht zu Stande komme. Bei hohem Füllungsdrucke konnten auch sie zuweilen eine geringe Vermehrung der Herzarbeit constatiren. Es bleibt demnach im Princip zu entscheiden, welche von den beiden Versuchsanordnungen den normalen Verhältnissen am nächsten kommt, oder auch, welche von beiden brauchbarere Resultate liefert, d. h. solche, die sich den bei Vergiftung am intakten Herzen eintretenden Bedingungen an die Seite setzen lassen. Jedenfalls gehört eine derartige Einwirkung der Digitalis, dass die Vorhofmuskulatur schrumpft, kaum mehr zum ersten, dem therapeutisch verwerthbaren, Stadium; andererseits sind, wenn die Beobachtungen von Donaldson und Stevens als richtig anerkannt werden sollten, die Resultate der Digitalisbehandlung kaum damit in Einklang zu bringen.

Es mag hier noch erwähnt werden, dass Tschistowitsch (15) auch am isolirten und künstlich gespeisten Hundeherzen eine Vermehrung der Herzarbeit unter der Einwirkung eines Helleborusaufgusses beobachten konnte, obwohl dieses rohe Präparat die an pharmakologische Versuche zu stellenden Anforderungen nicht erfüllt.

Als *Grund* für die *Vergrösserung* des *Pulsvolumen*, welche

übrigens nach Williams auch bei chloralisirten Hunden deutlich nachzuweisen ist, liegt es am nächsten, eine Veränderung der Dehnbarkeit im Herzmuskel anzunehmen, und Durdufi (16) konnte in der That an dem unter Helleboreinwirkung mittels Kochsalzdurchspülung ruhig gestellten Herzen eine der normalen gegenüber gesteigerte Dehnbarkeit nachweisen, welche mit einer vollkommenen Elasticität verbunden war. Es lässt sich ferner in diesem Stadium eine Veränderung der *Pulscurve* feststellen, welche allerdings kaum in den vom Quecksilbermanometer gezeichneten, wohl aber in den mittels der plethysmographischen Methode gewonnenen Curven deutlich hervortritt. Unter dem Einflusse der Digitalinwirkung ist die systolische Phase verlängert, der Herzmuskel verharrt länger im Zustande der Contraktion, und so bildet sich statt des mehr oder weniger spitzen Gipfels der normalen Curve ein „Plateau" aus, wie das bei Dreser (17) und bei Gaskell (18), der die Curve mittels des *Roy*'schen Tonometers aufschreiben liess, deutlich hervortritt. Nach Dreser's Darlegung und einfachem Demonstrationsversuch ermöglicht dieser veränderte Contraktionsmodus bei klappenkranken Herzen eine bessere Ausnutzung der Herzarbeit.

Diese Veränderung der Contraktionscurve bildet den *Uebergang* zu dem *zweiten Stadium*, in dem die Systole immer dauernder, die Diastole immer weniger ausgesprochen wird, bis diese zuletzt ganz ausfällt und der Ventrikel in Systole stehen bleibt. Mit diesem *systolischen Stillstande* hat sich Schmiedeberg (11) sehr eingehend beschäftigt. Er wies zuerst überzeugend nach, dass derselbe nur durch eine unter dem Einflusse des Giftes zu Stande kommende direkte Muskelwirkung erklärt werden kann; die als Peristaltik bezeichnete Unregelmässigkeit der Herzthätigkeit, welche ihm vorangeht, ist wahrscheinlich davon abzuleiten, dass bei der Vergiftung nicht von vornherein alle Theile des Muskels gleichmässig von dieser Veränderung betroffen werden. Schmiedeberg konnte durch mechanische Ausdehnung des in Systole festcontrahirten Ventrikels mittels einer Kochsalzlösung oder Kochsalzserummischung, welche durch eine in die Vorhöfe eingebundene Kanüle einströmte, bei einem gewissen Drucke, der je nach der Stärke der Giftwirkung eine verschiedene Grösse haben muss, auf's Neue kräftige Contraktionen erzeugen. Dieses Verhalten ist vielfach, u. A. von Klug (9), bestätigt worden. Wenn Heubel (19) vermuthet, dass das Wiedereintreten der Herzthätigkeit auf die durch den höheren Füllungsdruck begünstigte Auswaschung des Herzens zurückzuführen sei, so stimmt das nicht mit der Angabe von Schmiedeberg, dass das Herz nach Aufhören des Druckes

sofort oder nach wenigen Schlägen in den früheren Zustand zurückkehrt. Auf Grund dieser Thatsachen kommt Schmiedeberg zu dem Schlusse, dass die Annahme einer Veränderung im Elasticitätzustande des Herzens die Erscheinungen am besten erklären kann: „Der normalen Zusammensetzung der Muskelfasern entspricht ein Elasticitätszustand, welcher derartig ist, dass das Herz nach dem Aufhören der aktiven Contraktion aus der systolischen in die diastolische Stellung zurückkehrt, während unter dem Einflusse der Digitalinwirkung die Systole eine dauernde ist und nur durch die Anwendung mechanischer Gewalt überwunden werden kann."

Betreffs der weiteren Betrachtung über die Art und Weise, wie man sich die Muskelveränderung vorzustellen habe, muss auf die Arbeit von Schmiedeberg (20) verwiesen werden. Dass man an den Muskelzellen des unter Digitalinwirkung abgestorbenen Froschherzens keine auffallende histologische Aenderung beobachtet, steht fest, und dementsprechend konnte Heubel (19) selbst die vollkommene Starre des Digitalinherzens durch Blutperfusion, wenn auch manchmal etwas spät, rückgängig machen.

Dass beim Zustandekommen des Digitalinstillstandes die motorischen Ganglien nicht betheiligt sind, lässt sich auch aus der Art und Weise erschliessen, wie derselbe durch manche Gifte oder sonstige Einwirkungen beeinflusst wird. Nach Schmiedeberg (11) bleibt der charakteristische Ventrikelstillstand aus, wenn ermüdende oder lähmende Einflüsse, wie z. B. längere Zeit dauernde Blutleere, auf den Herzmuskel eingewirkt haben; ebenso wirken lähmende Muskelgifte. So konnte Neufeld (21) den Antiarstillstand durch Einträufelung von Cyankalium in eine Schenkelwunde lösen und wieder normalen Rhythmus herbeiführen, was Marmé (22) auch beim Convallamarinherzen zuweilen gelang, während Foster, gleichfalls am Antiarinherzen, die Wirksamkeit des Cyankalium nicht bestätigen konnte. Köhler (23) sah bei Anwendung des herzlähmenden Saponin ein ähnliches Verhalten und Böhm (8) beobachtete, dass in manchen Fällen durch Delphinin in subcutanen Dosen von 5 mg der Digitalinstillstand alsbald aufgehoben und regelmässiges Arbeiten des Herzens herbeigeführt wird, worauf sich der weitere Verlauf der Delphininvergiftung ausbildet. Diese Wirkung des Delphinin ist jedoch, wie Böhm bemerkt, nicht leicht zu erklären.

Einige Beobachtungen sprechen dafür, dass das Digitalin im Anfange seiner Wirkung auch einen gewissen *Reiz* auf die Herzmuskulatur ausübt. Es sind dies die schon oben bei den Giftwirkungen an der Herzspitze erwähnten Versuche Langen-

dorff's (24), in denen nach subcutaner Applikation von Digitalin und Helleborein spontane Pulsationen der abgeklemmten Herzspitze auftraten. Es wäre möglich, dass bei der Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Digitalin (Böhm 8) und bei der von Fothergill (25) und Böhm beschriebenen Wiederbelebung des stillstehenden Aconitinherzens dieser Muskelreiz mit in Betracht kommt. Aber schon oben fragten wir uns, ob es sich um einen durch das Digitalin ausgeübten Reiz oder um eine Erhöhung der Erregbarkeit handelt. Die Versuche von Tschistowitsch (15), welcher an der mittels des *Williams*'schen Apparates durchströmten Herzspitze fand, dass nach der Vergiftung mit Helleborus Oeffnungsschläge von geringerer Intensität eine Zuckung auslösten, als an der normalen Spitze, könnten für diese Auffassung herangezogen werden; doch hat Tschistowitsch nur mit dem Aufgusse von Radix Hellebori viridis gearbeitet, und die Anwendung der rohen Droge zu eingehenderen Untersuchungen ist, wie Schmiedeberg (26) bemerkt, heutzutage nicht mehr statthaft, da die darin enthaltenen Kalisalze, das Digitonin u. s. w. dem Digitalin entgegengesetzt wirken. Aus diesem Grunde kann auf die Arbeiten von Roy (27) und von Karewski (28), welcher Letzterer an dem mit *Williams*'schem Apparate gespeisten Froschherzen verschiedene Formen von Gruppenbildung beschreibt, hier nicht näher eingegangen werden.

Das Verhalten des *Hemmungsapparates* bei der Digitalinvergiftung haben wir bis jetzt unberücksichtigt gelassen, um im Zusammenhange berichten zu können. Schon die ersten Beobachter, wie Dybkowsky und Pelikan, geben an, dass das Vergiftungsbild bei Fröschen in ganz gleicher Weise zu Stande kommt, wenn das Herz durch Trennung der Vagi oder Zerstörung des Rückenmarks dem Einflusse der Centralorgane entzogen ist. Nach Böhm erleidet unter dem Einflusse von Curare und Atropin die Wirkung der Digitalis keine Veränderung, und dass die Verlangsamung der Herzaktion, welche übrigens nicht von allen Autoren beobachtet wurde und bei kleinen Dosen meistens vermisst wird, ganz unabhängig von den Hemmungsapparaten zu Stande kommt, zeigte auch Williams durch die Combination mit Atropin. Er erklärt diese Wirkung einfach so, dass das Herz nothwendig mehr Zeit gebraucht, um eine grössere Blutmenge aufzunehmen und auszutreiben, und diese Annahme wird durch die Thatsache bestätigt, dass die Verlangsamung zu der Grösse der Pulsationen in direktem Verhältniss steht.

Gleichwohl scheint auch bei Fröschen das Digitalin nicht ganz ohne Einfluss auf die Ursprünge der Vagusfasern zu sein.

Böhm beschreibt bei mittleren Dosen eine zuweilen auftretende Modifikation des typischen Digitalinvergiftungsbildes, wobei eine allmähliche Verlangsamung der Herzschläge bis zu diastolischem Stillstande eintrat, welcher jedoch bald den gewöhnlichen Erscheinungen der Digitalinvergiftung Platz machte. Auch Dybkowsky und Pelikan sahen zuweilen eine Art von unregelmässiger Herzaktion zu Stande kommen, welche sie mit dem Bilde bei Vagusreizung vergleichen. Nach Klug tritt eine solche, auf centraler Vagusreizung beruhende Verlangsamung bei grösseren Digitalingaben regelmässig ein.

Böhm hatte diesen diastolischen Stillstand nicht auf centrale Reizung zurückgeführt, obwohl er denselben bei zerstörtem Centralnervensystem und auch beim Atropinfrosche nie beobachtete, sondern er erklärte ihn aus einer gesteigerten Erregbarkeit des hemmenden Apparates im Herzen, welche auch durch die gleich zu betrachtenden Resultate der Vagusreizung sichergestellt schien. Wie Hermann (29) bemerkt, müsste Böhm unter dieser Voraussetzung annehmen, dass beim Frosch normaler Weise ein constant wirkender Vagustonus bestehe, dessen Wirkung bei der Digitalinvergiftung durch die erhöhte Erregbarkeit des kardialen Hemmungsapparates vergrössert würde. Für eine solche Annahme liegen jedoch bis jetzt noch keine genügenden Gründe vor.

Was die *elektrische Erregbarkeit* des *Vagus* betrifft, so stimmen alle Autoren darin überein, dass dieselbe durch die Gifte der Digitalingruppe jedenfalls nicht beeinträchtigt wird. Wie schon Dybkowsky und Pelikan angaben, später Böhm und Klug bestätigten, kann selbst nach dem definitiven Stillstande des Ventrikels Vagusreizung die allein noch schlagenden Vorhöfe zum Stillstande bringen. Ja noch mehr: Dybkowsky und Pelikan konnten durch Galvanisiren der pulsirenden Hohlvenen und des venösen Sinus selbst in diesem Stadium das ganze Herz zur Dilatation veranlassen, so dass es erschlafft und von Blut strotzend stehen bleibt, und Böhm giebt sogar an, diese Wirkung durch elektrische Reizung des Vagus*stammes* erzielt zu haben.

Diese Behauptung steht mit der Annahme, dass der systolische Ventrikelstillstand auf einer direkten Veränderung der Herzmuskulatur durch das Gift beruhe, in einem auffallenden Widerspruch. Klug konnte jedoch die Angaben Böhm's bei über 100 Versuchen nicht bestätigen. Die NN. vagi zeigten nur so lange einen Einfluss auf den Ventrikel, als derselbe seine rhythmischen Bewegungen noch nicht eingestellt hatte; schlugen nur die Vorhöfe noch, so blieben allein diese auf Vagusreizung hin in Diastole stehen. Eine Ausdehnung des contrahirten Ventrikels

dagegen trat nur dann ein, wenn bei der Reizung des Vagus oder des Sinus venosus die benachbarte Muskulatur durch Stromschleifen zur Contraktion veranlasst wurde. In diesem Falle wurde nämlich den Vorhöfen das Blut aus den grossen Venen zugepresst, so dass sie entweder platzten oder bei nachgiebigerem Ventrikel diesen mit Blut anfüllten. Liess man dann mit der Reizung nach, so entleerte sich der Ventrikel wieder in einigen Contraktionen und nahm hierauf seine frühere systolische Stellung wieder ein. Wir haben also in diesem Versuche eine vollständige Analogie mit dem von Schmiedeberg zuerst beschriebenen Verhalten des mechanisch ausgedehnten Digitalinherzens.

Wenn demnach diese merkwürdige Wirkung der Vagusreizung am Digitalinherzen auf einen Versuchsfehler zurückgeführt werden kann, so bringt Böhm doch noch andere Thatsachen bei, die für eine gesteigerte Vaguserregbarkeit sprechen: elektrische Reize, die vor der Vergiftung zur Erzeugung des Vagusstillstandes nicht stark genug waren, zeigten sich einige Zeit nach Beibringung des Giftes hinreichend, um nicht nur Verlangsamung, sondern sogar minutenlange Stillstände hervorzurufen. Diese Versuchsresultate, die mit käuflichem Digitalin gewonnen wurden, sind jedoch durch weitere Untersuchungen mit den chemisch reinen Substanzen unseres Wissens bis jetzt noch nicht bestätigt worden.

Es muss hier noch eine Angabe von Foster (13) bezüglich eines bemerkenswerthen Erfolges der Vagusreizung am antiarisirten Froschherzen angeschlossen werden. In einem Stadium, in dem die Pulse des Herzens eben noch zu bemerken waren, brachte Reizung des Vagus deutlichen Stillstand hervor, welchem nach Aufhören der Reizung oder nach Erschöpfung des Vagus ein Stadium frequenter und kräftiger Pulsationen folgte. Nach vorheriger Atropinisirung blieb nicht nur der Stillstand, sondern auch die Beschleunigung aus, ein Beweis dafür, dass Reizung beschleunigender Vagusfasern nicht im Spiele war. Wie diese Erscheinung zu erklären ist, muss dahingestellt bleiben; die Existenz beschleunigender Vagusfasern wird durch diesen Versuch jedenfalls nicht widerlegt, wie Foster anzunehmen geneigt ist.

Es scheinen nach den Beschreibungen mehrerer englischer Autoren (Gamgee und Larmuth, Priestley 30) dem Digitalin auch die *vanadin-* und *pyrophosphorsauren* Salze in ihrer Einwirkung auf das Froschherz nahe zu stehen. Am Ventrikel tritt systolischer Stillstand ein, während die Vorhöfe zu schlagen fortfahren; Vagusreizung kann diese dann zum Stehen bringen.

Es bleibt zu untersuchen, ob die Analogie der Wirkung sich auch bei genauerer Prüfung der Phänomene aufrecht erhalten lässt.

Literatur.

1) Schmiedeberg, Beiträge zur Kenntniss der pharmakolog. Gruppe des Digitalins. Arch. f. experim. Pathol. XVI. p. 149. 1882.

2) Harnack u. Zabrocki, Arch. f. experim. Pathol. XV. p. 403. 1882.

3) Schmiedeberg, Untersuchungen über d. pharmakolog. wirksamen Bestandtheile der Digitalis purpurea. Arch. f. experim. Pathol. III. p. 16. 1874.

4) Stannius, Untersuchungen über d. Wirkung der Digitalis und des Digitalin. Arch. f. physiol. Heilkde. X. p. 177. 1851.

5) Eulenburg u. Ehrenhaus, Ueber ein Phänomen d. Digitalinwirkung am ausgeschnittenen Froschherzen. Allgem. med. Centr.-Ztg. Nr. 98. 1859.

6) Vulpian, Gaz. méd. de Paris. p. 559. 1855.

7) Dybkowsky u. Pelikan, Ztschr. f. wissensch. Zool. XI. p. 279. 1861.

8) Böhm, R., Untersuchungen über d. physiolog. Wirkung der Digitalis u. des Digitalin. Arch. f. d. ges. Physiol. V. p. 153. 1872.

9) Klug, F., Ueber d. Wirkung d. Digitalins auf d. Blutgefässe u. d. Herz. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 457. 1880.

10) Williams, F., Ueber d. Ursache d. Blutdrucksteigerung bei d. Digitalinwirkung. Arch. f. experim. Pathol. XIII. p. 1. 1880.

11) Schmiedeberg, Ueber d. Digitalinwirkung am Herzmuskel d. Frosches. Beitr. zur Anat. u. Physiol., als Festgabe für *C. Ludwig* p. 222. 1875.

12) Koppe, R., Untersuchungen über d. pharmakolog. Wirkungen des Digitoxin, Digitalin u. Digitalein. Arch. f. experim. Pathol. III. p. 274. 1875.

13) Foster, M., Some effects of upas antiar on the frogs heart. Studies from the physiol. Laboratory of Cambridge II. 107. — Journ. of Anat. and Physiol. X. p. 586. 1876.

14) Donaldson and Stevens, The influence of digitaline on the work of the heart and on the flow through the blood-vessels. Journ. of Physiol. IV. p. 165. 1883.

15) Tschistowitsch, Ueber d. physiol. u. therapeut. Wirkung der Radix Hellebori viridis auf das Herz u. auf d. Blutcirkulation. Centr.-Bl. f. d. med. Wissensch. p. 513. 1887.

16) Durdufi, G., Beiträge zur pharmakolog. Physiologie des Froschherzens. Arch. f. experim. Pathol. XXV. p. 442. 1889.

17) Dreser, H., Ueber Herzarbeit u. Herzgifte. Arch. f. experim. Pathol. XXIV. p. 221. 1887.

18) Gaskell, W. H., Tonicity of the heart and blood-vessels. Journ. of Physiol. III. p. 48. 1880.

19) Heubel, E., Die Wiederbelebung des Herzens nach dem Eintritt vollkommener Herzmuskelstarre. Arch. f. d. ges. Physiol. XLV. p. 465. 1889.

20) Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. XVI. p. 168. 1882.

21) Neufeld, H., Ueber d. Wirkungen des Upas Antiar. Studien d. physiol. Instituts zu Breslau, herausgeg. von *R. Heidenhain*. 3. Heft. Leipzig 1865. p. 97.

22) Marmé, W., Ueber Convallamarin, ein neues Herzgift. Nachrichten d. k. Gesellsch. d. Wiss. zu Göttingen p. 160. 1867.

23) Köhler, H., Ueber d. Antagonismus d. physiolog. Wirkungen d. Saponin u. Digitalin. Arch. f. experim. Pathol. I. p. 138. 1873.

24) Langendorff, O., Studien über Rhythmik u. Automatie d. Froschherzens. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd. p. 21. 1884.

25) Fothergill, On digitalis, its mode of action and its use. The Hastings Prize essay 1870. Brit. med. Journ. July 1871. p. 5.

26) Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. XVI. p. 168. 1882. Anm.

27) Roy, C. S., On the influences which modify the work of the heart. Journ. of Physiol. I. p. 452. 1878.

28) Karowski, Experimental-Untersuchungen über den Einfluss einiger Herzgifte auf die Muskulatur des Froschherzens. Ztschr. f. klin. Med. V. p. 435. 1882.

29) Hermann, Lehrbuch d. experimentellen Toxikologie. Berlin 1874. p. 359. Anm.

30) Gamgee and Larmuth, On the action of vanadium upon the intrinsic nervous mechanism of the frogs heart. Studies from the physiol. Laboratory of Owens College 1—76. 1876. — Journ. of Anat. and Physiol. XI. p. 235. 1877.

30a) Gamgee, Priestley and Larmuth, On the action of pyrophosphoric acid on the circulation. Journ. of Anat. and Physiol. XI. p. 273. 1877.

2) Veratrin.

Die Untersuchungen über die Wirkung des Veratrin wurden fast alle mit der käuflichen amorphen Base, bez. ihrem essigsauren Salze angestellt, welche auch von der Pharmakopöe vorgeschrieben wird. Diese Base ist nach Schmidt und Köppen ein Gemenge von 3 Körpern, von denen der eine krystallisirt, die beiden anderen amorphe Substanzen sind. Wie sich diese 3 Körper chemisch sehr nahe stehen, so scheinen sie auch in ihrer physiologischen Wirkung sich nur wenig von einander zu entfernen. Wenigstens konnte Lissauer (1), von dem die letzte ausführliche Arbeit über die Wirkungen des Veratrin herrührt, bei Fröschen weder quantitative, noch qualitative Unterschiede zwischen der Wirkungsweise des amorphen Gemenges und der krystallisirten Base nachweisen.

Die Hauptwirkung des Veratrin als Herzgift betrifft jedenfalls, obwohl sich die Betheiligung der nervösen Centren nicht so völlig ausschliessen lässt wie bei der Digitalinwirkung, die Herzmuskulatur, wie ja auch die quergestreifte Stammmuskulatur durch das Gift in eigenartiger Weise verändert wird. Kölliker (2) war der erste, der neben der eigenthümlichen Starre, in welche die Skeletmuskulatur des Frosches durch das Veratrin versetzt wurde, eine rasche Abnahme der Reizbarkeit des Herzens mit vorzugs-

weiser Schädigung des Ventrikels beschrieb. Alle späteren Beobachter bestätigten die Betheiligung des Herzens bei der Veratrinwirkung, doch fand Guttmann (3) im Gegensatze zu der intensiven Wirkung auf die Stammmuskulatur die verhältnissmässig geringe Beeinflussung des Herzens bemerkenswerth, welches auch durch grosse Dosen nicht rasch zum Stillstande gebracht werden könne und selbst nach vollendeter Muskelstarre noch schwache Bewegungen ausführe. Auch Prévost (4) bemerkte, dass das Veratrin auf das Herz schwächer, als auf die Muskulatur wirke. Ganz im Gegensatze hierzu behaupten v. Bezold und Hirt (5), welche die physiologische Wirkung des Veratrin sehr eingehend studirt und besonders auch die Erscheinungen am Herzen zuerst genauer beschrieben haben, dass die Lähmung des Herzmuskels früher als die der Stammmuskulatur eintrete. Sie fanden bei Fröschen mit blossgelegten Herzen, denen 1 mg bis 1 dg Veratrin subcutan applicirt war, dass die Pulsfrequenz bis zu völligem Stillstande continuirlich abnahm. Bei durchschnittenen Vagis soll der Abnahme eine Vermehrung der Frequenz durch Reizung der intrakardialen Ganglien vorangehen, welche bei erhaltenen Vagis wegen gleichzeitiger Erregung der Vagusursprünge nicht zum Vorschein kommen könne. Die Abnahme der Frequenz tritt so ein, dass die Systole erst einen peristaltischen Charakter annimmt, darauf sehr lange, bis $^1/_2$ Minute dauernde, tetanusartige Systolen sich ausbilden, während die Vorhöfe ihren Rhythmus beibehalten. Die Ventrikeldiastole kommt immer seltener zu Stande und zuletzt bleibt die Kammer in „systolischem Tetanus“ stehen. v. Bezold und Hirt führen die Beschreibung, welche Neufeld (6) von dem unter typischer Antiarinwirkung stehenden Herzen gegeben hat, als für das Veratrinherz völlig passend, wörtlich an und schliessen aus ihren Beobachtungen, dass das Veratrin ein „Reizmittel für das muskulomotorische Herznervencentrum in erster Instanz, ein Lähmungsmittel für dieses und für die Herzmuskulatur in zweiter Reihe“ sei.

Böhm (7) nahm die Untersuchungen über die Wirkungen des Veratrin auf das Froschherz wieder auf. Während v. Bezold und Hirt sich die Einwirkung auf die Muskelsubstanz noch durch Vermittelung der im Herzen liegenden nervösen Centren zu Stande kommend denken, weist Böhm darauf hin, dass es sich dabei um eine eigenthümliche Veränderung der vitalen Erregbarkeit der Herzmuskulatur selbst handle. In den wesentlichen Punkten konnte er das von v. Bezold und Hirt beschriebene Vergiftungsbild bestätigen, nur sah er auch bei durchtrennten Vagis die anfängliche Frequenzsteigerung nur sehr selten auftreten und Lis-

sauer hat dieselbe nie beobachtet. Böhm sah nach subcutanen Dosen von 0.5 bis 50 mg Veratrin sehr bald die Zahl der Herzschläge allmählich abnehmen; gleichzeitig damit trat auch das Längerwerden der Systole auf, welches sich unter plötzlicher Verminderung der Pulszahl auf die Hälfte zum Bilde des „Kammertetanus" steigerte. Indem er das Herz nach der Ludwig-Coats'schen Methode mit einem Manometer verband, konnte er von den eigenthümlichen Contraktionen des Herzens sehr charakteristische Curven aufzeichnen, welche analog den Muskelzuckungscurven bei Veratrin einen raschen Aufstieg und einen langsamen Abfall erkennen lassen, so dass eine einzige Herzcontraktion auf 20—30 Sekunden und mehr ausgedehnt erscheint. Die eigenthümliche *Form* der Herzcurve wurde später von Lissauer bestätigt, während dieser Autor auffallender Weise weder mit amorphem, noch mit krystallisirtem Veratrin eine Contraktion erhalten konnte, welche länger als 3—4 Sekunden gedauert hätte. Auch bei der Beobachtung des Froschherzens am *Williams*'schen *Apparat,* welcher von Karewski (8) und von Lissauer in Anwendung gezogen wurde, lassen sich ganz dieselben Erscheinungen beobachten: Nach einer Anzahl peristaltischer Contraktionen tritt plötzlich Halbirung des Rhythmus auf, so dass auf je zwei, manchmal auch mehrere Vorhofspulse ein Ventrikelpuls kommt, welcher dann gewöhnlich über die normale Grösse weit hinausgeht.

Die *mechanische Leistung* des Herzens wurde von Lissauer am *Williams*'schen Apparate zu ermitteln gesucht. Während der *Blutdruck* sofort bei Einwirkung des Veratrin auf das Herz zu sinken beginnt, zeigt er nach Eintritt der Halbirung eine gewisse Steigerung gegen die Norm, welche jedoch im weiteren Verlaufe schwindet und oftmals überhaupt vermisst wird. Die ausgeworfene *Tropfenzahl* dagegen erwies sich mit Eintritt der Halbirung und längere Zeit anhaltend als gegen die Norm bedeutend vermehrt. Die *Leistung* des Herzens am Apparat dürfte demnach in einem gewissen Stadium thatsächlich erhöht sein, doch bleibt es unentschieden, ob es sich um eine direkte Erhöhung der Leistungsfähigkeit des Herzens oder blos um eine bessere Ausnutzung seiner Kräfte in Folge des langsameren Rhythmus handelt.

Ueber den *schliesslichen Stillstand* des Herzens lauten die Angaben verschieden. Während v. Kölliker „Ventrikelstarre" beschrieb, v. Bezold und Hirt Stillstand in „systolischem Tetanus" innerhalb 10—60 Minuten nach der Vergiftung erfolgen sahen, traten bei Böhm, selbst nach 2 bis 3 Stunden auch bei sehr gesunkener Herzthätigkeit, doch immer noch 3—6 Schläge in der Minute auf, und die Contraktionen des Herzens reichten

noch weit über das Leben des Thieres hinaus. Auch Lissauer beobachtete niemals systolischen Stillstand; der Ventrikel blieb nach mehreren längeren Stillständen, während deren er durch die Vorhofthätigkeit mit Blut oft sehr ausgedehnt wurde, schliesslich in Erschlaffung stehen, was auch von Pécholier und Rédier (9) angegeben wird. Karewski sah dagegen sowohl an der isolirten Herzspitze, wie an ganzen Herzen, die am *Williams*'schen Apparate arbeiteten, systolischen Stillstand, welcher jedoch nicht so vollkommen wie der Digitalinstillstand war. In diesem systolischen Veratrinstillstand des Ventrikels gelang es Karewski, durch vorübergehende Erhöhung des Innendrucks auf's Neue Contraktionen hervorzurufen.

Es wäre möglich, dass die verschiedene Concentration der mit dem Herzen in Berührung gebrachten Giftlösungen diese Differenzen bedingt. Man könnte aber auch analog dem Verhalten gegen Digitalin an eine verschiedene Resistenzfähigkeit der beiden Froschgattungen denken, wofür eine Angabe von Prévost (10) zu sprechen scheint. Während Prévost bei R. temporaria bald nach Applikation des Giftes, welches in Substanz unter die Haut des Frosches gebracht wurde, Verlangsamung der Herzschläge und schliesslich systolischen Stillstand beobachtete, trat die Herabsetzung der Herzthätigkeit bei R. esculenta viel später ein und es kam hier gar nicht zum Stillstande des Herzens. Weyland (11) konnte jedoch die Angaben Prévost's, die er auf mangelhafte Dosirung zurückführt, nicht bestätigen: bei beiden Froschgattungen sah er nach subcutaner Applikation von 0.017 essigsaurem Veratrin den Ventrikel zu gleicher Zeit in Stillstand gerathen. Eine Angabe über die Art des Stillstandes wird jedoch auch hier vermisst.

Die *Muskulatur* der *Vorhöfe* scheint durch das Gift nur in geringem Maasse beeinträchtigt zu werden, wie dies schon aus den ersten Beobachtungen von Kölliker hervorging. Waren am *Williams*'schen Apparate nach dem Stillstande des Ventrikels auch die Vorhöfe, mit Blut gefüllt, stehen geblieben, so konnten sie wieder zum Schlagen gebracht werden, wenn sie durch Anschneiden von dem übermässigen Innendruck befreit wurden (Karewski).

Fragen wir nach der *Deutung* der *Veratrinwirkung*, so können wir sämmtliche Vergiftungserscheinungen durch die Veränderung des Muskels erklären, welche am Herzen ganz ähnlich wie an der Skeletmuskulatur zu Stande kommt und nach Böhm durch kein Gegengift (Muscarin, Physostigmin, Atropin, Curare) verhindert oder modificirt werden kann. Karewski sah die wesentlichen Erscheinungen des Vergiftungsbildes auch am isolirten ganglien-

losen Ventrikel eintreten. Die motorischen Ganglien bleiben jedenfalls nahezu intakt, wie sich aus dem langen unveränderten Fortbestehen der Vorhofpulse entnehmen lässt, wenn auch eine trotz Atropinisirung eintretende allmähliche Verlangsamung derselben sich als eine Schädigung der motorischen Centren deuten lässt (Lissauer). Nach Lissauer erklären sich die Haupterscheinungen der Vergiftung, die peristaltische Contraktionsform und die Halbirung des Pulsrhythmus, aus der Annahme, dass der Muskel nach jeder Contraktion in eine länger dauernde Unempfänglichkeit für den normalen Reiz geräth, so dass er erst einen späteren Impuls der Vorhöfe wieder zu beantworten im Stande ist; da diese Veränderung nicht an der ganzen Muskelmasse zu gleicher Zeit eintritt, so entstehen zunächst Unregelmässigkeiten im Contraktionsmodus des Ventrikels, welche nach Eintritt der Halbirung mit einem Schlage schwinden. Mit dieser Annahme steht die Beobachtung von Böhm im Einklange, dass nach Eintritt der sehr langsamen Pulse im letzten Stadium, in den Pausen zwischen den einzelnen Systolen selbst die stärksten mechanischen und elektrischen Reize keine Contraktion auszulösen im Stande waren. Sidney Ringer (12) fand an dem mittels *Roy's* Tonometer registrirenden, künstlich gespeisten und mit Veratrin vergifteten Ventrikel, dass eine Contraktion um so umfangreicher ausfällt, je länger die vorhergehende Pause war und umgekehrt, und schliesst daraus, „dass unter der Veratrinwirkung der Ablauf der reparativen Processe, durch welche der Muskel zu einer neuen Zuckung befähigt wird, verlangsamt ist". Eine ähnliche, wenn auch schwächere Wirkung in diesem Sinne kommt nach Ringer auch den Kalisalzen und dem Morphin zu, und es ist daher um so merkwürdiger, dass durch Zusatz von 0.05% Chlorkalium zum Veratrinblute die Veratrinwirkung vermindert, der „Ablauf der reparativen Processe" wieder beschleunigt werden soll, wie dies Ringer angiebt.

Dass die Veränderung der Ventrikelmuskulatur im Anfange mit einer Reizung derselben verbunden ist, findet schon in der energischen Systole seinen Ausdruck; es stimmt damit auch die Angabe von Langendorff (13), welcher am Veratrinfrosch spontane Pulse der abgeklemmten Herzspitze beobachtete, überein. Diese Wirkung kommt wahrscheinlich auch bei der durch Schmiedeberg und Koppe (14) zuerst beschriebenen Aufhebung des Muscarinstillstandes in Betracht, wobei allein der Ventrikel bei stillstehenden Vorhöfen zum Pulsiren veranlasst wird. Aber auch der durch ein Kalisalz in seiner Leistungsfähigkeit stark herabgesetzte Herzmuskel wird nach Karewski durch Veratrin-

blut wieder zu regelmässiger Thätigkeit gebracht. Amalie Glause(15) konnte sogar das durch Tetramethylammonium völlig gelähmte, gegen Reize unempfindliche Herz durch Zusatz von Veratrin zum Giftblute wieder vorübergehend zu kräftigen Pulsen veranlassen.

Ueber das Verhalten des *Hemmungsapparates* beim Frosche liegen nur Beobachtungen von Böhm vor. Dieser sah schon vom ersten Anfange der Veratrinvergiftung an Reizung der NN. vagi und des Venensinus, sowie auch die Applikation von Muscarin ihre Einwirkung auf den Hemmungsapparat völlig versagen. Ob dies auf eine Lähmung desselben bezogen werden soll, bleibt unentschieden; der von Schmiedeberg beschriebene Wirkungsmodus des Veratrin beim Muscarinherzen scheint nicht für diese Annahme, sondern eher für eine Uebercompensation der Hemmung durch Erregung des Muskels zu sprechen.

Literatur.

1) Lissauer, Untersuchungen über d. Wirkungen d. Veratrumalkaloide. Arch. f. experim. Pathol. XXIII. p. 36. 1887. — Daselbst auch eine Zusammenstellung der Literatur über Veratrin.

2) Kölliker, Physiol. Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte. Arch. f. pathol. Anat. X. p. 257. 1856.

3) Guttmann, Bemerkungen über d. physiol. Wirkungen d. Veratrin. Arch. f. Anat. u. Physiol. p. 494. 1866.

4) Prévost, Recherches expérimentales relatives à l'action de la vératrine. Gaz. de Par. Nr. 5. 8. 10. 11. 1867.

5) v. Bezold u. Hirt, Ueber die physiol. Wirkungen des essigsauren Veratrins. Untersuch. aus dem physiol. Laboratorium in Würzburg I. p. 111. 1867.

5a) Dieselben, Ueber d. Einwirkung d. Veratrins auf Kreislauf u. Athmungsorgane. Neue Würzb. Zeitung p. 601. 1866.

6) Neufeld, Studien d. physiol. Instituts zu Breslau, herausgeg. von *Heidenhain*. 3. Heft. Leipzig 1865. p. 97.

7) Böhm, R., Studien über Herzgifte. Würzburg 1871. p. 68.

8) Karewski, Ueber d. Einfluss einiger Herzgifte auf d. Herzmuskel d. Frosches. Ztschr. f. klin. Med. V. p. 435. 1882.

9) Pécholier et Rédier, Nouvelles recherches expérimentales sur l'action physiol. de la vératrine. Compt. rend. XCVI. p. 1165. 1883.

10) Prévost, Gaz. de Par. p. 121. 1867.

11) Weyland, Vergl. Untersuchungen über Veratrin, Sabadillin, Delphinin, Emetin, Aconitin, Sanguinarin u. Chlorkalium. Dissert. Giessen 1869.

12) Ringer, Sidney, An experimental investigation to ascertain the action of veratrin on cardiac contraction. Journ. of Physiol. VI. p. 150. 1885.

13) Langendorff, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd. p. 21. 1884.

14) Schmiedeberg u. Koppe, Das Muscarin. Leipzig 1869. p. 34.

15) Glause, Amalie, Zur Kenntniss der Hemmungsmechanismen d. Herzens. Dissert. Bern 1884. p. 34.

3) Physostigmin.

Die Wirkungen des Calabargiftes auf den thierischen Organismus sind von zahlreichen Autoren schon frühe untersucht worden, und auch über das Verhalten des Froschherzens unter dem Einflusse desselben finden sich nicht seltene Angaben. Bis zum Jahre 1876 wurden jedoch alle Versuche mit unreinen Präparaten des Handels oder mit Calabarextrakt angestellt, welche sämmtlich Gemenge verschiedener, zum Theil durch Zersetzung des Physostigmin gebildeter Substanzen sind, und deren Wirkung weder eindeutig, noch constant ist; fanden doch Harnack und Witkowski in einem englischen Calabarextrakt mit Glycerin überhaupt kein Physostigmin.

Harnack und Witkowski (1) gelang es, in der Calabarbohne neben dem *Physostigmin* ein anderes Alkaloid, das *Calabarin*, nachzuweisen, welches in seiner Wirkungsweise dem Strychnin nahe steht. Dasselbe scheint sich, wie spätere Arbeiten von Harnack (2) darthun, auch aus dem Physostigmin allmählich bilden zu können, weshalb auf die Reinheit des zu physiologischen Untersuchungen verwendeten Präparates grosser Werth zu legen ist. Am haltbarsten scheint das krystallisirte salicylsaure Physostigmin zu sein, das von Merck rein in den Handel gebracht wird.

Wenn nun auch die mit den unreinen Präparaten gemachten Beobachtungen die wesentlichen Vergiftungssymptome, welche durch das reine Physostigmin erzeugt werden, schon enthalten, wie z. B. die Verlangsamung der Herzaktion von den meisten Autoren ziemlich übereinstimmend angegeben wird, so finden sich doch auch in Betreff der Thatsachen viele Widersprüche. Indem wir deshalb auf die Arbeit von Harnack und Witkowski, in welcher sich die Literatur bis zum Jahre 1876 vollständig zusammengestellt findet, sowie auf Hermann's Toxikologie (3) verweisen, können wir uns sofort der Betrachtung der durch das reine Physostigmin hervorgerufenen Wirkungen zuwenden, wie sie von Harnack und Witkowski beschrieben wurden.

Bei *subcutaner* Applikation von $^1/_2$ bis wenigen Milligrammen Physostigmin nimmt man an dem blossgelegten Herzen nur geringe, aber constante Veränderungen wahr: Die Herzcontraktionen erfolgen langsamer, sind aber zu gleicher Zeit stärker geworden. Am *Ludwig-Coats*'schen Herzpräparate sieht man beim Durchleiten von physostigminhaltigem Blute, dass das Herz mehr und mehr die Neigung erhält, sich zu contrahiren, bis zuletzt bei starker Zusammenziehung der Ventrikel und Vorhöfe nur schwache

Bewegungen erfolgen; erhöht man jetzt den Flüssigkeitsdruck, so erfolgen wieder kräftige Systolen. Bei Versuchen am *Williams*'schen *Apparate*, die von Harnack und Hafemann (4) angestellt wurden, ergaben sich analoge Erscheinungen: Nach anfänglicher Beschleunigung, die sich bei Einführung vieler Substanzen in das Herz einstellt, werden die Pulse langsamer, die Contraktionen umfangreicher, wobei der Druck im System steigt. Hierauf tritt unter zunehmender Neigung des Ventrikels zum contrahirten Zustande ein Stadium der Unregelmässigkeit mit abwechselnd grösseren und kleineren Pulsen ein, das in systolischen Stillstand des Ventrikels übergeht.

Die *Erhöhung* des *mittleren Druckes* hängt nur von den umfangreicheren Pulsen ab, denn die absolute Leistungsfähigkeit des Herzmuskels ist durch das Gift nicht gesteigert. Harnack und Hafemann fanden den Maximaldruck am Physostigminherzen gegenüber der Norm meist herabgesetzt, nie erhöht. Auch Dreser (5), der eine Zunahme des Pulsvolumen bei der Ueberlastung Null beobachtete, konnte niemals eine Zunahme, wohl aber zuweilen eine geringe Abnahme der absoluten Kraft constatiren.

Die *Verlangsamung* der Pulse ist nach Harnack und Witkowski weder von einer centralen Vagusreizung abhängig, da sie auch am isolirten Froschherzen beobachtet wird, noch kann sie auf Reizung des kardialen Hemmungsapparates beruhen, da Atropin ohne Einfluss auf dieselbe bleibt. Man kann sich die Verlangsamung als direkte Folge der Muskelwirkung denken, indem sozusagen das Herz zu der kräftigeren Contraktion auch längere Zeit braucht. Vielleicht sind beim Froschherzen in situ ausserdem noch vasomotorische Einflüsse im Spiele.

Was die *Deutung* der *Physostigminwirkung* anlangt, so machen es Harnack und Witkowski wahrscheinlich, dass ähnlich wie unter dem Einflusse des Physostigmin der Skeletmuskel des Frosches in seiner Erregbarkeit gesteigert, schon für schwächere Nervenreize empfänglich wird, so auch am Herzmuskel durch das Gift eine *Erhöhung* der *Contraktilität* hervorgebracht werde. Es erklären sich hieraus die folgenden Erscheinungen: 1) Am Physostigminherzen bringt Reizung des *Vagus* und *Sinus venosus* keinen Stillstand, sondern nur Verlangsamung, und auch diese nur bei starken Strömen, zu Stande. Der Hemmungsapparat ist aber trotzdem nicht gelähmt; setzt man durch ein muskellähmendes Mittel, z. B. durch die subcutane Injektion eines Kupfersalzes oder von Apomorphin, die Energie der Herzcontraktionen herab, so tritt auf Vagusreizung hin der Stillstand wieder ein. Aehnliche Versuche stellten Harnack und Hafemann (6) an

dem nach Coats präparirten Herzen mit gleichem Erfolge an; bei dem durch Kupfer geschwächten Herzen bleibt auch nach Physostigminapplikation die Reizung des Vagus wirksam. 2) *Das Physostigmin hebt den Muscarinstillstand auf.* Dies thun auch andere Substanzen, denen eine specifische Wirkung auf die Herzmuskulatur zukommt, z. B. Digitalin und Veratrin. Wie bei allen diesen Giften, welche den Muscarinstillstand durch eine Erregung des Herzmuskels aufheben, ist es auch für das Physostigmin charakteristisch, dass zuerst der Ventrikel schwach zu schlagen beginnt und später erst die Vorhöfe ihre Thätigkeit wieder aufnehmen. Die Herzaktion wird jedoch nie völlig normal, wie dies bei Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Atropin der Fall ist, und durch neue Muscarinmengen lässt sich der aufgehobene Stillstand wieder herbeiführen [1]).

Zur Illustration der Physostigminwirkung am Muscarinherzen führten Harnack und Witkowski folgenden Versuch aus: Das durch Muscarin stillgestellte Herz wird durch subcutane Injektion einer Physostigminlösung wieder zum Schlagen gebracht. Jetzt wird ein Kupfersalz in geeigneter Menge injicirt, und es tritt nach einiger Zeit wieder der charakteristische Muscarinstillstand ein, der durch einen Tropfen Atropinlösung sofort aufgehoben und in ziemlich kräftige Herzaktion übergeführt wird.

Die Fähigkeit des Physostigmin, den Herzmuskel zu stärkerer Contraktion anzuregen, muss sich nicht nur bei dem durch Reizung des Hemmungsapparates erzeugten Stillstande, sondern auch bei solchen Lähmungszuständen des Herzens geltend machen, bei denen die Erregbarkeit der Muskulatur noch nicht zu sehr gesunken ist. So konnten Harnack und Witkowski (8) an dem durch Jodal zum Stillstande gebrachten Herzen, bei dem hauptsächlich die automatischen Centren afficirt sind, durch Physostigmin auf's Neue regelmässige rhythmische Contraktionen des ganzen Herzens erzeugen und bei Harnack und Hafemann (9) findet sich sowohl an dem durch Jodal, als auch an dem durch Kupfer in seiner Thätigkeit beeinträchtigten Herzen das Physostigmin in ähnlicher Weise wirksam. Ferner fand Kobert (10), dass die am lebenden Frosche abgeklemmte Herzspitze wie der in der Vorhoffurche abgeklemmte Ventrikel durch Physostigmin zum Schlagen gebracht wird.

Der von Harnack und Witkowski auch für das Säuge-

[1]) Diese Erscheinung zeigte sich bei Harnack und Witkowski als ganz constant. Böhm (7) beschreibt die Aufhebung des Muscarinstillstandes, welche er zuerst beobachtete, so, dass zunächst die Vorhöfe, darauf der Ventrikel wieder zu schlagen beginnen. Diese Beobachtung führte ihn zu der lange Zeit verbreiteten Annahme, dass das Physostigmin vollständig analog dem Atropin wirke.

thierherz wahrscheinlich gemachten muskulären Theorie der Physostigminwirkung tritt in neuester Zeit eine im pharmakologischen Institute zu Dorpat ausgeführte Arbeit von Schweder (11) energisch entgegen. Der Vf. wendet sich hauptsächlich gegen den oben mitgetheilten Muscarin-Physostigmin-Kupfer-Atropinversuch von Harnack und Witkowski. Er konnte durch Muscarin [1]) nur selten einen dauernden Stillstand am Froschherzen erzeugen und glaubt die von Harnack nach Physostigminapplikation beobachtete Aufhebung des diastolischen Muscarinstillstandes auf Zufälligkeiten zurückführen zu dürfen, ohne jedoch eine Wiederholung derselben zu versuchen. Er findet es mit der muskulären Theorie nicht im Einklange, dass er den durch Ligatur im Sulcus stillgestellten Ventrikel weder durch subcutane, noch durch lokale Physostigminapplikation wieder zum Schlagen zu bringen vermochte. Dagegen gelangte er auf Grund zahlreicher Versuche, besonders an Säugethieren, zu der Annahme, dass das Physostigmin in kleinen Dosen reizend, in grossen erst reizend und dann lähmend auf alle *Ganglien des Herzens,* auf die *motorischen* sowohl wie auf die *Hemmungsganglien,* einwirke. Inwiefern es Schweder gelungen ist, diese Lehre sicher zu begründen, kann hier nicht weiter untersucht werden, da er auf die am Froschherzen zu beobachtenden Erscheinungen nicht näher eingegangen ist. Es mag nur noch erwähnt werden, dass bei Schlangen und Fröschen das nach dem Tode des Thieres freigelegte Herz in Diastole stillstand und auf mechanische Reize manchmal noch mit mehreren Schlägen antwortete, eine Erscheinung, die allerdings von dem von Harnack und Witkowski angegebenen systolischen Stillstande durchaus abweicht.

Literatur.

1) Harnack u. Witkowski, Pharmakolog. Untersuchungen über d. Physostigmin u. Calabarin. Arch. f. experim. Pathol. V. p. 404. 1876.

2) Harnack, E., Ueber einige das Physostigmin betreffende pharmakologische u. chemische Fragen. Arch. f. experim. Pathol. XII. p. 334. 1879.

3) Hermann, Lehrbuch der experimentellen Toxikologie p. 337. 1874.

4) Harnack u. Hafemann, Pharmakolog. Studien an isolirten Froschherzen mit besonderer Berücksichtigung d. Atropins u. d. Kupfers. Arch. f. experim. Pathol. XVII. p. 181. 1883. — Auch Hafemann, Dissert. Halle 1883.

5) Dreser, H., Ueber Herzarbeit u. Herzgifte. Arch. f. experim. Pathol. XXIV. p. 234. 1887.

6) Harnack u. Hafemann, l. c. Versuch 14. 21.

[1]) Schweder betont wiederholt, dass sowohl sein Muscarin, wie sein Physostigmin absolut reine Präparate waren.

7) Böhm, Studien über Herzgifte p. 80. 1871.
8) Harnack u. Witkowski, Ueber die Beeinflussung der automatischen Froschherzcentren durch einige Substanzen der Chloralgruppe. Arch. f. experim. Pathol. XI. p. 8. 1879.
9) Harnack u. Hafemann, l. c. Versuch 7. 14.
10) Kobert, Arch. f. exper. Pathol. XX. p. 95. 1886.
11) Schweder, Dietrich, Ueber Eserin u. Eseridin. Dissert. Dorpat 1889.

4) Kamphergruppe.

An das Physostigmin schliesst sich eine Gruppe von Körpern der aromatischen Reihe an, deren Wirkung auf das Froschherz in einer eigenthümlichen Erregung des muskulomotorischen Apparates besteht, und welche nach ihrem bestgekannten Vertreter als Kamphergruppe bezeichnet werden mag. Im Gegensatze zu vielen anderen Substanzen, welche im Anfange ihrer Wirkung eine Erregung des Herzens herbeiführen, die dann bald in eine Herabsetzung seiner Leistungsfähigkeit übergeht, haben die meisten dieser Körper die Eigenschaft, in nicht zu grossen Dosen eine andauernde Steigerung ohne nachfolgende Lähmung der Herzthätigkeit hervorzurufen. Unter dieser vermehrten Contraktionsenergie ist das Herz nicht mehr in der Lage, den hemmenden Einflüssen, welche ihm durch Vagus- oder Sinusreizung zugeschickt werden, in der gewohnten Weise Folge zu leisten: es ist durch diese Einflüsse kein Stillstand mehr, sondern nur noch eine Verlangsamung der Herzaktion zu erzielen. In übereinstimmender Weise wird der durch Muscarin erzeugte Hemmungsstillstand durch diese Gifte beeinflusst: es stellen sich kurze Zeit nach Applikation derselben langsame, immer häufiger werdende Contraktionen des Ventrikels ein, während die Vorhöfe entweder ruhig bleiben, oder nur schwache Bewegungen ausführen. Eine volle Herstellung der Herzthätigkeit in der Frequenz und Ausgiebigkeit, wie sie vor der Muscarinapplikation bestanden hatte, ist durch diese Substanzen nicht zu erzeugen. Dagegen genügt ein Tropfen Atropinlösung, um alle Zeichen der Muscarinvergiftung vollständig aufzuheben.

Das allgemeine Verhalten dieser aromatischen Körper gegenüber dem Hemmungsapparat, wie es eben geschildert wurde, gab Harnack und Witkowski (1) die Veranlassung, sie mit dem Kampher in eine Gruppe zu stellen, obwohl sie in ihren sonstigen physiologischen Eigenschaften nur zum Theil näher untersucht sind. Harnack und Witkowski konnten mit *Phenylglycocoll*, *schwefelsaurem Anilin*, *Oleum Arnic. cryst.* und mit *Cumarin* die geschilderten Erscheinungen hervorrufen, und Differenzen machten sich nur bezüglich der Intensität der Wirkung geltend.

Immerhin unterscheiden sich die ersten beiden Körper dadurch vom Kampher, dass sie im Gegensatz zu diesem in der Skeletmuskulatur sehr lebhafte fibrilläre Muskelzuckungen hervorrufen. Es wäre deshalb daran zu denken, ob nicht diese beiden Substanzen bezüglich ihrer Wirkung auf das Froschherz mit dem *Guanidin* zusammenzustellen sind, welches wir am Schlusse dieses Abschnittes anreihen werden.

Vom *Cumarin* hatte zuerst Köhler (2) gefunden, dass es bei Fröschen in Gaben von 0.002 unter die Haut gebracht die Schlagfolge ungeändert lässt, dass dagegen bald stärkste Sinusreizung keine Hemmungswirkung mehr auszuüben im Stande ist; Köhler erklärte deshalb das Cumarin für ein vaguslähmendes Gift. Diese Behauptung hielt Köhler auch gegenüber der Vermuthung von Harnack und Witkowski, dass die Erfolglosigkeit der Vagusreizung wohl eher durch die gesteigerte Energie der Herzthätigkeit, als durch Lähmung der Vagusenden bedingt sei, entschieden aufrecht. Er fand (3), dass die Wirksamkeit der Vagusreizung auch durch Applikation von Apomorphin nicht wieder herbeigeführt werden könne, wie dies Harnack und Witkowski beim Physostigmin gesehen hatten. Doch vermisst man hier die Controle des von Harnack und Witkowski herangezogenen Muscarinexperimentes, so dass das Cumarin immerhin hier, unter den ihm auch chemisch verwandten Körpern, seinen Platz finden mag.

Die am besten gekannten Vertreter dieser Gruppe sind die verschiedenen Kamphersorten und einige ihrer Derivate. Dem am häufigsten untersuchten *Laurineenkampher* schliessen sich in der Wirkung auf das Froschherz folgende Substanzen enge an:

1) Das *Campherol,* ein von Schmiedeberg und Meyer (4) aus der bei Kampherfütterung im Organismus gebildeten Kamphoglykuronsäure dargestellter sekundärer Alkohol, bringt nach den eingehenden Untersuchungen von Pellacani (5) sowohl bei subcutaner Applikation, als auch an dem nach Williams gespeisten Herzen die charakteristischen Erscheinungen der Kampherver giftung hervor.

2) Vom *Monobromkampher,* dessen Verhalten gegen den Muscarinstillstand von Harnack und Witkowski (6) untersucht wurde, haben später Peters (7) und besonders Pellacani ganz analoge Erscheinungen beschrieben.

3) Der *japanische Ngaikampher* und der *Borneokampher* von Dryobalanops Camphora sind von R. Stockman (8) untersucht und ergaben ein völlig übereinstimmendes Vergiftungsbild, während das aus dem Laurineenkampher *künstlich dargestellte Borneol*

rasch deletär auf die Herzthätigkeit einwirkte, was auch schon von Pellacani angegeben worden ist. Stockman vermuthet daher, dass dieses künstlich erzeugte Borneol seine für das Herz verderblichen Eigenschaften durch gewisse, von der Darstellung herrührende Beimengungen erlangt habe.

4) Vielleicht gilt dasselbe auch von dem *Menthol*, das nach Pellacani in kleinen Dosen die Thätigkeit des Herzens anzuregen scheint, dagegen in Dosen über 0.02—0.03 rasch lähmend auf den Herzmuskel wirkt.

5) Das *Bornylamin* und der *Amidokampher*, welche beide von Alexander-Lewin (9) untersucht sind, sollen als erste Wirkung eine Verminderung der absoluten Kraft und der Pulsvolumina des am *Williams*'schen Apparate arbeitenden Herzens, dann aber eine Verlangsamung durch Verlängerung der Systole hervorrufen, bis schliesslich beim Bornylamin diastolischer Stillstand eintritt. Trotz dieser von der eigentlichen Kampherwirkung ziemlich abweichenden Eigenschaften kommt doch beiden Substanzen die typische Wirkung auf den Muscarinstillstand zu, so dass sie gleichwohl hierher gerechnet werden müssen.

Die ersten Kampherversuche am Froschherzen stammen von Heubner (10). Dieser brachte den Thieren eine Kampheremulsion auf das blossgelegte Herz oder in die Bauchvene und beobachtete danach eine lange anhaltende und fortschreitende Verlangsamung der Pulsfrequenz, die am ersten Tage von 46 auf 34 und am zweiten Tage bis auf 26 Schläge herabging. Diese Verlangsamung, mit welcher stets eine grössere Contraktionsenergie und bessere Blutfüllung des Herzens Hand in Hand geht, wird von allen Autoren bestätigt; nur Harnack und Witkowski, welche Frösche in einer Kampheratmosphäre hielten, geben an, dass durch kleine Dosen Kampher die Frequenz etwas erhöht werde, und Schumowa (11) sah auch im Anfange der Einwirkung grosser Gaben eine Beschleunigung der Herzschläge eintreten. Dass bei der Verlangsamung der Herzthätigkeit weder centrale, noch peripherische Hemmungsapparate in Betracht kommen, zeigte Pellacani, welcher bei durchschnittenen Vagis oder nach Ausschluss der Hemmungscentren durch Atropin keine Aenderung der Erscheinungen eintreten sah. Man muss demnach die Verlangsamung als direkte Folge der Muskelwirkung ansehen, wie dies ja in ähnlicher Weise auch beim Physostigmin anzunehmen ist; es spricht hierfür auch die Beobachtung von Pellacani, dass beim isolirten Herzen, das am *Williams*'schen Apparat seine Pulse aufschreibt, die Frequenzabnahme der Schläge durchweg ganz genau der Zunahme ihrer Amplitude entspricht; nach

Alexander-Lewin entsteht die Verlangsamung durch Verlängerung der Systole.

Beim Studium der *Kampherwirkung am isolirten Herzen* sind die charakteristischen Erscheinungen selbst mit der von Umpfenbach (12) beliebten Methode, bei welcher das ausgeschnittene, in einer Kampheratmosphäre sich befindende Herz seine Contraktionen mittels eines in die Spitze eingesteckten Häkchens auf einen Schreibhebel überträgt, in ganz gleicher Weise, wie an dem im Körper belassenen Herzen zu beobachten. Schon Heubner suchte mit Hülfe des isolirten Herzens die unter der Kampherwirkung eintretende Vermehrung der Herzenergie durch die von demselben geleistete Arbeit direkt zu messen. Er leitete unter möglichst gleichbleibenden Temperatur- und Druckverhältnissen erst reines, dann mit Kampher versetztes Kaninchenblutserum durch eine Hohlvene ein und verglich die durch die Aorta geförderten Flüssigkeitsmengen. Er fand, dass bei Kampherzufuhr trotz der Pulsverlangsamung die Menge des ausgeworfenen Serum in der Zeiteinheit das Doppelte der normalen betrug, und schloss daraus, dass der Kampher ein wirkliches Stimulans für die Herzthätigkeit sei; erst wenn der Kamphergehalt des Serum 0.06% überstieg, trat eine Herabsetzung der Leistungsfähigkeit ein. Die Resultate der ziemlich complicirten Methode Heubner's, bei welcher das Serum durch den mittels einer *Mariotte*'schen Flasche constant erhaltenen Luftdruck einer Glasflasche in das Herz eingetrieben wurde, sind später von R. Maki (13) mittels des *Williams*'schen Apparates bestätigt und erweitert worden. Um eine Verstopfung der Ventile zu vermeiden, schüttelte Maki Kampher mit der Blutkochsalzlösung, filtrirte ab und setzte bestimmte Mengen dieses Kampherblutes der cirkulirenden Flüssigkeit zu. Er beobachtete nach Einführung des Kamphers ein Ansteigen des Blutdrucks im Apparate, welches nach einigen Minuten einem Absinken Platz machte, um sich in unregelmässigen Zwischenräumen zu wiederholen, eine Erscheinung, die sehr an die von Wiedemann (14) bei curarisirten und von Maki bei tief chloralisirten Säugethieren beobachteten periodischen Blutdruckschwankungen erinnert. Während bei kleinen Gaben die Frequenz unverändert blieb und der Blutdruck sofort anstieg, ging bei grösseren Dosen, bei welchen auch die Frequenzverminderung beobachtet wurde, dem Ansteigen ein Absinken des Druckes unter die Norm voraus, welches von Maki auf plötzliche Ueberreizung des Herzens zurückgeführt wird. Ausserdem konnte R. Maki feststellen, dass die durch ein Kupfersalz geschädigte Herzthätigkeit sich wieder hob, wenn derselben Flüssigkeit Kampher zugesetzt wurde, dass also die stimu-

lirende Eigenschaft des Kamphers sich auch noch unter pathologischen Verhältnissen geltend macht.

Wie übrigens von vornherein anzunehmen war, darf die Menge des Kamphers eine gewisse Grösse nicht überschreiten, wenn die erregende Wirkung zu Tage treten soll. So sahen Heubner, Pellacani und Maki als Wirkung zu grosser Dosen eine Herabsetzung der Herzthätigkeit, welche von Pellacani auf eine Lähmung des Herzmuskels bezogen wird, weil dieser seine Erregbarkeit für jeden äusseren Reiz einbüsse.

Was nun die Erklärung der erregenden Eigenschaft des Kamphers betrifft, so haben es Harnack und Witkowski durch die schon im Eingange geschilderten Versuche über das Verhalten der Vagus- und Sinusreizung, sowie des Muscarin am Kampherherzen wahrscheinlich gemacht, dass der Kampher den *Herzmuskel* direkt in *Erregung* versetzt. Dieser Schluss wird weiter dadurch gerechtfertigt, dass es Wiedemann gelang, den durch Kampher aufgehobenen Muscarinstillstand wieder durch Applikation von weinsaurem Kupferoxydnatrium hervorzurufen. Ebenso konnte Pellacani durch Apomorphin oder Kupfer die durch Campherol hervorgebrachte Erregung wieder unterdrücken und nimmt deshalb eine direkte Erregung des „Herzfleisches" durch das Mittel an. In der letzten Zeit hat Stockman gegen diese Anschauung Bedenken geäussert; die Wiederholung des Muscarin-Kampher-Kupferversuchs ergab ihm unbefriedigende Resultate, und er will es vorderhand unentschieden lassen, ob die Vermehrung der Energie der Einwirkung des Kamphers auf den Herzmuskel oder auf die motorischen Ganglien zu verdanken sei.

Guanidin.

Eine erregende Wirkung auf die motorischen Ganglien des Herzens vermutheten Harnack und Witkowski (l. c.) von dem *Guanidin*, das nach den Mittheilungen von Gergens und Baumann (15) ausser seiner Wirkung auf das centrale Nervensystem sehr heftige Muskelzuckungen fibrillärer Art verursacht. Harnack und Witkowski fanden, dass auch das Guanidin sich in Bezug auf die Vagusreizung und den Muscarinstillstand wie das Physostigmin verhält; dagegen gelang es nicht, durch muskellähmende Substanzen den Muscarinstillstand wieder herzustellen, was beim Physostigmin stets möglich war, und sie nehmen daher an, dass das Guanidin, wie es im Muskel die Enden der motorischen Nerven erregt, so im Herzen das motorische Centrum in einen Erregungszustand versetzt. Auch Putzeys und Swaen (16), welche nach schwefelsaurem Guanidin eine anfängliche Be-

schleunigung mit darauf folgender Verlangsamung auch am atropinisirten Temporariaherzen eintreten sahen, beziehen diese Erscheinungen auf die Erregung der motorischen Ganglien. Wenn demnach dieses sonst nicht näher untersuchte Gift unter den Herzgangliengiften aufzuzählen wäre, so möge seine Anreihung an dieser Stelle durch die nahen Beziehungen zur Kamphergruppe und zum Physostigmin, in die es durch die Untersuchungen von Harnack und Witkowski gekommen ist, entschuldigt werden.

Literatur.

1) Harnack u. Witkowski, Pharmakolog. Untersuchungen über d. Physostigmin u. Calabarin. Arch. f. experim. Pathol. V. p. 429. 1876.

2) Köhler, H., Die Beeinflussung d. grossen Körperfunktionen durch Cumarin. Centr.-Bl. f. d. med. Wiss. p. 67 u. 881. 1875.

2a) Harnack u. Witkowski, l. c.

3) Köhler, H., Arch. f. experim. Pathol. VI. p. 283. 1876.

4) Schmiedeberg u. Meyer, Ueber die Stoffwechselprodukte nach Kampherfütterung. Ztschr. f. physiol. Chemie 1881.

5) Pellacani, P., Zur Pharmakologie d. Kamphergruppe. Arch. f. experim. Pathol. XVII. p. 369. 1883.

6) Harnack u. Witkowski, l. c. p. 429.

7) Peters, R., Experim. Beiträge zur Pharmakodynamik des Monobromkamphers. Dissert. Dorpat 1880.

8) Stockman, R., The physiological action of borneol. A contribution to the pharmacology of the camphor group. Journ. of Physiol. IX. p. 65. 1888.

9) Alexander-Lewin, Zur Pharmakologie der Kamphergruppe. Arch. f. experim. Pathol. XXVII. p. 226. 1890.

10) Heubner, O., Ueber d. Wirkung d. Kamphers auf die Leistung des Froschherzens. Arch. f. Heilkde. XI. p. 334. 1870.

11) Schumowa, E., Zur Frage über die Wirkung des Kamphers. Klin. Wchnschr. Nr. 12—13. 1883. [Russisch; Referat in *Hermann's* Jahresber. p. 234. 1883.]

12) Umpfenbach, F., Ueber den Einfluss einiger flüchtiger Stoffe auf das Herz. Dissert. Halle 1881. p. 38.

13) Maki, R., Ueber den Einfluss des Kamphers, Coffeins u. Alkohols auf das Herz. Strassburg 1884.

14) Wiedemann, C., Beiträge zur Pharmakologie d. Kamphers. Arch f. experim. Pathol. VI. p. 216. 1876.

15) Gergens u. Baumann, Ueber das Verhalten des Guanidin, Dicyanamidin u. Cyanimid im Organismus. Arch. f. d. ges. Physiol. XII. p. 205. 1876.

16) Putzeys u. Swaen, Ueber die physiol. Wirkung des schwefelsauren Guanidins. Arch. f. d. ges. Physiol. XV. p. 597. 1876.

5) Kupfer und Apomorphin.

Den bisher betrachteten Giften, welche mehr oder weniger ausgesprochen die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels erhöhen,

stehen die *lähmenden Herzmuskelgifte* gegenüber. Wir kennen jedoch keinen Körper, der vorzugsweise und vor der Lähmung anderer Körpertheile den Herzmuskel lähmt. Wenn wir unter der Einwirkung eines Giftes die Herzthätigkeit erlahmen sehen, so ist daraus nicht ohne Weiteres zu erkennen, ob dieses Gift die Muskulatur oder das motorische Centrum des Herzens beeinträchtigt. Sehen wir aber, dass dieselbe Substanz den quergestreiften Skeletmuskel lähmt, so schliessen wir durch Analogie, dass auch am Herzen vorwiegend die Muskulatur der afficirte Theil sein wird.

Von den muskellähmenden Mitteln haben das Apomorphin, besonders aber die Kupfersalze für die Toxikologie des Herzens eine Bedeutung erlangt, seit Harnack und Witkowski mit Hülfe derselben die unter dem Einflusse verschiedener Gifte gesteigerte Thätigkeit des Herzmuskels wieder herabzusetzen versuchten. Die an diese Versuche sich anknüpfende Debatte gab Veranlassung, besonders die Wirkung des Kupfers eingehender zu studiren.

a) Kupfer.

Die neutralen Zink- und Kupferdoppelsalze, von denen Harnack (1) meistens das weinsaure Kupferoxydnatrium verwendete, wirken in sehr intensiver Weise lähmend auf sämmtliche quergestreiften Muskeln ein, nachdem vorher, sei es durch direkte Wirkung auf die Muskel-Fasern, sei es durch Erregung der motorischen Nervenenden (Luchsinger, 2) fibrilläre Zuckungen der Skeletmuskeln aufgetreten sind. Am Froschherzen, welches mittels des *Williams*'schen Apparates gespeist war, beobachteten Harnack und Hafemann (3) bei der Einführung von kupferhaltigem Blute eine anfängliche Erregung der Herzthätigkeit, die sich in Steigerung des mittleren Druckes kundgab, aber bald in starke Herabsetzung derselben und schliess lich in Lähmung des Herzens überging. Durch Physostigmin konnten Harnack und Hafemann, durch *Kampher* R. Maki (4) die nach Kupfervergiftung gesunkene Leistungsfähigkeit des Herzmuskels wieder verbessern. Ob anfänglich durch das Kupfer die motorischen Ganglien oder der Herzmuskel selbst erregt wird, lassen Harnack und Hafemann unentschieden; vielleicht spricht die Beobachtung von Luchsinger, dass die abgeschnittene ruhende *Herzspitze* durch 0.5proc. Lösungen eines Zink- oder Kupferdoppelsalzes vorübergehend in Pulsationen versetzt wurde, für eine direkte Muskelwirkung.

Die herzmuskellähmende Wirkung des Kupfers wurde nun von Harnack und Witkowski (5) zu dem schon oben beim

Physostigmin beschriebenen Versuche benutzt, wobei der durch Physostigmin aufgehobene Muscarinstillstand durch Applikation eines Kupfersalzes wieder hervorgerufen wurde. Hierbei sollte das Kupfer nur insoweit herzlähmend wirken, als es die durch Physostigmin gesteigerte Muskelerregbarkeit wieder auf die normale Grösse zurückbrachte. Gegen diese Deutung erhob Olga Sokoloff (6) unter Luchsinger's Leitung Einspruch. Sie sah an ihren mit Kupfer vergifteten Froschherzen sowohl Vagus-, wie Sinusreizung erfolglos bleiben und schloss daraus, dass Kupfer die Hemmungsapparate des Herzens lähme; wenn demnach bei Harnack und Witkowski am Muscarin-Physostigminherzen nach Kupfer wieder Stillstand eintrat, so könne das nur ein Lähmungsstillstand gewesen sein.

Die vaguslähmende Wirkung, die von Olga Sokoloff ausser für die Kupfersalze noch für viele andere herzlähmende Substanzen behauptet worden war, beruhte jedoch auf einem Versuchsfehler, was von Harnack und Hafemann überzeugend nachgewiesen und in der Arbeit von Glause (7) von Luchsinger anerkannt worden ist. Harnack und Hafemann zeigten, dass unter den oben bei Besprechung der hemmenden Vaguswirkung angegebenen Cautelen die Vaguserregbarkeit durch Kupfersalze keineswegs herabgesetzt wird, sondern dass auch, wenn in Folge vermehrter Herzenergie die Vagusreizung keinen Stillstand hervorruft, die volle Wirksamkeit des Vagus unter der lähmenden Einwirkung des Kupfers wieder eintritt. Ja Durdufi (8) will sogar bei Kupfervergiftung eine *erhöhte* Erregbarkeit des Vagus beobachtet haben, wobei schon schwächere Ströme als am normalen Herzen zur Hervorrufung des diastolischen Stillstandes genügten.

b) Apomorphin.

Ueber die Herzwirkung des Apomorphin sind wir weniger genau unterrichtet. Harnack (9) beobachtete abweichend von den negativen Resultaten, welche Siebert (10) und Quehl (11) erzielt hatten, dass 1—5 mg Apomorphin, Fröschen subcutan beigebracht, Herzlähmung hervorrufen. Die Angaben Harnack's wurden von David (12) und von Maksimowitsch (13), welcher ausserdem bei kleinen Gaben eine Beschleunigung des Herzschlags eintreten sah, bestätigt.

Nach Analogie mit der Wirkung auf die Stammesmuskulatur kann angenommen werden, dass das Apomorphin den *Herzmuskel* lähmt. Durdufi (15) beobachtete an dem unter Apomorphinwirkung stehenden Froschherzen bei sehr langsamer und durch-

aus regelmässiger Thätigkeit eine bedeutende Ausdehnung des Ventrikels während der Contraktion der Vorhöfe, eine Vergrösserung des Pulsvolumen, welche er allerdings nicht durch messende Methoden bestätigt hat, und führt dieselbe auf eine *gesteigerte Dehnbarkeit* des Herzmuskels zurück. Der Befund von Dreser (16), dass bei Versuchen am *Williams*'schen Apparate im Anfange der Apomorphineinwirkung neben der stark geschwächten absoluten Kraft das Pulsvolumen unverändert bleibt und erst bei grösseren Dosen vermindert wird, widerspricht wenigstens dieser Annahme nicht direkt.

Die Behauptung von Petri (14), dass nach Vergiftung mit Apomorphin Vagus- und Sinusreizung erfolglos bleibe, ist bis jetzt noch nicht bestätigt worden und dürfte wohl ebenso wie die Resultate von Sokoloff zu erklären sein, da auch Petri „in allen Fällen, wo dies zulässig erschien", vor dem Beginne des Versuches das Centralnervensystem des Frosches zerstörte.

Literatur.

1) Harnack, Ueber die Wirkung der „Emetica" auf die quergestreiften Muskeln. Arch. f. experim. Pathol. III. p. 44. 1874.

2) Luchsinger, B., Ueber Reizgifte peripherer Nervenenden. Arch. f. d. ges. Physiol. XXVIII. p. 80. 1882.

3) Harnack u. Hafemann, Pharmakolog. Studien am isolirten Froschherzen, mit besonderer Berücksichtigung des Atropins u. d. Kupfers. Arch. f. experim. Pathol. XVII. p. 181. 1883.

4) Maki, R., Ueber den Einfluss des Kamphers, Coffeins u. Alkohols auf das Herz. Strassburg 1884.

5) Harnack u. Witkowski, Arch. f. experim. Pathol. V. p. 401. 1876.

6) Sokoloff, Olga, Physiologische u. toxikologische Studien am Herzen. Dissert. Bern 1881.

7) Glause, Amalie, Zur Kenntniss d. Hemmungsmechanismen d. Herzens. Dissert. Bern 1884.

8) Durdufi, G., Beiträge zur pharmakologischen Physiologie d. Froschherzens. Arch. f. experim. Pathol. XXV. p. 441. 1889.

9) Harnack, E., Ueber die Wirkungen des Apomorphins am Säugethier u. am Frosch. Arch. f. experim. Pathol. II. p. 254. 1874.

10) Siebert, Untersuch. über d. physiol. Wirkungen d. Apomorphins. Dissert. Dorpat 1871. — *Wagner's* Arch. f. Heilkde. XII. p. 522. 1871.

11) Quehl, Ueber die physiol. Wirkungen d. Apomorphins. Dissert. Halle 1872.

12) David, Ch., Contribution à l'étude physiolog. du chlorhydrate d'apomorphine. Dissert. Zürich 1875.

13) Maksimowitsch, Zur Lehre von der physiol. Wirkung des Apomorphins. Med. Anzeiger Nr. 33 (Russisch; Referat in *Hermann's* Jahresbericht p. 170. 1876).

14) Petri, Beitrag zur Lehre von den Hemmungsapparaten des Herzens. Dissert. Bern 1880.
15) Durdufi, l. c.
16) Dreser, Arch. f. experim. Pathol. XXIV. p. 235. 1882.

6) Gruppe des Coffeins.

Den Körpern der Coffeingruppe kommt bekanntlich nach zwei Richtungen hin eine toxikologische Wirkung zu. Sie bringen einerseits eine gesteigerte Reflexerregbarkeit des Centralnervensystems, andererseits eine charakteristische, der Todtenstarre zu vergleichende Muskelveränderung hervor. Nach den Untersuchungen von Filehne (1) besitzt das *Xanthin* die letztere Eigenschaft in hohem Grade, während beim Theobromin und Coffein mit der Anfügung der Methylgruppen die muskelerstarrende Wirkung mehr und mehr abgeschwächt erscheint. Von Wichtigkeit ist auch die durch Schmiedeberg (2) constatirte Thatsache, dass bei Rana esculenta die Reflexkrämpfe, bei Rana temporaria die Wirkung auf die Muskeln im Vordergrunde der Erscheinungen stehen.

Die Symptome, welche diese Körper am Froschherzen hervorrufen, betreffen gleichfalls allem Anscheine nach sowohl den Nerven- wie den Muskelapparat des Herzens, und das Vergiftungsbild setzt sich aus diesen beiden Wirkungen zusammen. Während jedoch die am Warmblüter zu beobachtenden Erscheinungen von Seiten des Cirkulationsapparates sehr ausgesprochen sind, besitzt das Froschherz dem Coffein und Theobromin gegenüber eine auffallende Widerstandsfähigkeit: eine Verschiedenheit, deren Ursache bis jetzt unaufgeklärt ist. Selbst bei völliger Erstarrung des Körpers vollzieht das Herz noch in prompter Weise seine Systole und Diastole, und nach der übereinstimmenden Angabe aller Autoren sind bedeutend grössere Gaben nöthig, um die Herzthätigkeit zu lähmen, als sie für die Erzeugung der ausgesprochensten Muskelveränderung genügen. Immerhin lässt sich auch hier nach Filehne die Reihenfolge aufstellen, dass die Herzlähmung leichter durch Theobromin, als durch Coffein herbeigeführt wird, und dass von beiden Giften bei Rana esculenta grössere Dosen einwirken müssen, als bei Rana temporaria. Bei dieser wird die Herzlähmung erzielt, wenn die Gabe etwa $^1/_2{}^0/_{00}$ des Körpergewichtes beträgt.

Während bei Theobromin und Coffein die *Lähmung* des Herzens hauptsächlich hervortritt, erzeugt nach Filehne das Xanthin im Gegensatze dazu bereits stellenweise auftretende Starre des Herzmuskels zu einer Zeit, wo die Herzganglien noch gut fungiren; es treten am Ventrikel starre Buckel in verschiedener Form

und Ausdehnung auf, welche an dem Spiele von Systole und Diastole nicht theilnehmen. Das Xanthin und das Theobromin sind jedoch nur selten zu Untersuchungen am Froschherzen herangezogen worden. Mitscherlich (3) verzichtete darauf, bei der Theobrominvergiftung das blossgelegte Froschherz zu beobachten, weil die Einwirkung des Giftes nur äusserst langsam vor sich ging. Doch fand er einmal 40 Stunden nach Einverleibung von 0.1 Theobromin beim Tode des Frosches auch das Herz stille stehen.

Die anderen von Filehne kurz charakterisirten Xanthinabkömmlinge, das *Hydroxy-Coffein*, das *Diäthoxy-Coffein* und das *Aethoxy-Coffein*, sind noch nicht eingehender auf ihre physiologischen Wirkungen geprüft worden; vom Aethoxy-Coffein steht nur fest, dass es auch bei Rana temporaria das Herz lange intakt lässt. Die folgenden Angaben beziehen sich daher alle auf das *Coffein*.

Eine ausführliche Schilderung der durch Coffein hervorgerufenen Erscheinungen am Froschherzen finden wir zuerst bei Falck und Stuhlmann (4). Sie brachten Fröschen 0.05 Coffein subcutan bei und sahen bald an dem blossgelegten Herzen die Frequenz der Pulse stark herabgehen, wobei die Diastole vorübergehend unvollkommener, die Blutfüllung des Herzens geringer wurde. Hierauf traten „Häsitationen und Unregelmässigkeiten in der Schlagfolge", ferner vorübergehende diastolische Stillstände ein, welche etwa eine Stunde nach Beginn der Vergiftung zu bleibendem Stillstande führten. Ganz ähnlich beschreibt Voit (5) die Coffeinwirkung am Froschherzen, doch sah er der Verlangsamung meist eine kurzdauernde Beschleunigung der Pulsfrequenz vorausgehen, welche in den Versuchen von Leven (6) regelmässig beobachtet wurde. Alle übrigen Autoren konnten bei genügenden Dosen die Herabsetzung der Pulsfrequenz constatiren, und wenn bei den verschiedenen Versuchen bald gleichmässig fortschreitende Abnahme (Falck und Stuhlmann, Johannsen [7], Aubert und Haase [8], Leblond [9], Wagner [10]), bald plötzliche Abnahme (Falck und Stuhlmann, Voit), bald kaum merkliche Abnahme (Johannsen, Aubert und Haase) der Pulse beschrieben wird, so lassen sich diese Differenzen wohl auf die Verschiedenheit der angewandten Giftmengen zurückführen.

Was die *Blutfüllung des Herzens* betrifft, so ist dieselbe nach Aubert und Haase ziemlich variabel. Meist erscheint im Anfange das Herz stark gefüllt; später wird es leerer und blasser, was vielleicht auf die schon von Voit beschriebene starke Anfüllung des Venensystems zurückzuführen ist.

Ueber den *definitiven Herzstillstand* lauten die Angaben recht

verschieden. Falck und Stuhlmann, sowie Voit, sahen denselben in Diastole zu Stande kommen, wobei das Herz auf mechanische Reizung noch mit einer Zusammenziehung antwortete. Sie bezogen daher die Veränderungen der Herzthätigkeit auf eine Schädigung der „im Herzen gelegenen Centren der Bewegung". Auch Filehne fasst den diastolischen Lähmungsstillstand als Wirkung auf die Herzganglien auf.

Andererseits kann es jedoch keinem Zweifel unterliegen, dass auch der Herzmuskel unter Umständen in die eigenthümliche Starre geräth, welche das Coffein am Skeletmuskel hervorruft. Schon Albers (11) fand bei Fröschen, denen er circa 0.06 citronensaures Coffein unter die Haut des Schenkels beigebracht hatte, nach Ausbildung des Starrkrampfes das Herz blass, zusammengezogen, regungslos, wobei durch elektrische und mechanische Reize noch schwache Bewegungen zu erzielen waren. Johannsen, welcher unter Schmiedeberg's Leitung zuerst die am Skeletmuskel auftretende Veränderung richtig gedeutet hat, fand nicht nur ausgeschnittene Froschherzen, die er in eine coffeinhaltige, 0.5proc. Kochsalzlösung gelegt hatte, nach anfänglicher starker Frequenzsteigerung bald in contrahirtem Zustande stille stehen, sondern er erzielte durch subcutane Injektion grosser Coffeingaben nach kurzer Zeit einen Stillstand des Herzens, dessen Muskulatur alsdann unter dem Mikroskope keine Spur der Querstreifung mehr aufwies. Stillstand des Herzens in Systole beobachteten ferner Leblond und Wagner nach subcutaner Applikation von Coffein, und bei Durchleitungsversuchen R. Maki (12) und Th. Mays (13). Favel (14) dagegen, der gleichfalls am *Williams*'schen Apparate arbeitete, beschreibt einen diastolischen Stillstand, und Aubert und Haase sahen den von Albers geschilderten Zustand des Herzens höchstens dann eintreten, wenn Coffeinlösung auf das Herz selbst gegossen wurde; das Herz war alsdann todt und durch keinen Reiz mehr zu Bewegungen zu veranlassen.

Man könnte daran denken, diese verschiedenen Befunde auf Differenzen im Verhalten der beiden Froschgattungen zurückzuführen. So gab Heubel (15) an, dass er das Herz von Rana temporaria ziemlich leicht durch Perfusion von Coffeinblut in Starre versetzen konnte, während bei Rana esculenta dieser Effekt erst nach mehreren Stunden erreicht wurde. Allein dieser Erklärungsversuch ist unzulänglich, denn sowohl Maki wie Wagner sahen den systolischen Stillstand am Esculentaherzen, während die anderen Beobachter theils mit Rana temporaria arbeiteten, theils über die Froschart keine Angabe machen. Es wird künftigen Untersuchungen vorbehalten sein, über diesen Punkt Klarheit zu schaffen.

Von bemerkenswerthem Interesse ist, dass es Heubel gelang, die durch Coffein erzeugte Herzmuskelstarre selbst in vorgeschrittenem Stadium wieder zu lösen. Während Johannsen die Starre der Skeletmuskulatur vergebens durch Salzwasserperfusion rückgängig zu machen suchte, konnte der Herzmuskel bei leichteren Graden der Starre mittels Kochsalzdurchspülung oder Füllen mit Froschblut restituirt und zu einer kräftigen Herzthätigkeit zurückgerufen werden. Es spricht dies für die Richtigkeit der Annahme, dass die durch Coffein hervorgebrachte Muskelaffektion einfach auf molekularen Veränderungen in der Muskelsubstanz beruht.

Was nun die Einwirkung von *kleinen Coffeindosen* betrifft, welche für eine etwaige therapeutische Anwendung allein in Betracht kommen können, so stimmen mehrere Beobachter, unter Anderen Leblond und Wagner, darin überein, dass die Pulse im Anfange der Coffeinwirkung kräftiger, energischer erscheinen [1]). Mit dieser Angabe steht die Beobachtung von Dreser (17) im Einklange, dass bei Perfusion mit kleinen Coffeinmengen (0.002 Coffein auf 45 ccm Blutkochsalzlösung) die absolute Kraft des Herzens nicht unbedeutend vermehrt ist, und dass auch das Pulsvolumen bei der Ueberlastung Null eine geringe Steigerung erfährt.

Danach wäre zu erwarten, dass sich bei künstlicher Cirkulation auch ein vermehrter Nutzeffekt der Herzarbeit nachweisen lassen würde. Die hierauf gerichteten Untersuchungen haben jedoch zu einem negativen Ergebniss geführt. Aus den von Leblond nach dem François-Franck'schen Verfahren angestellten Versuchen ist nur zu entnehmen, dass die vorher etwas unregelmässige Schlagfolge des Herzens bei der Einführung von Coffein (30—50 mg auf unbestimmte Mengen Speiseflüssigkeit) verlangsamt, regelmässig und etwas gekräftigt wird. R. Maki liess das Esculentaherz am *Williams*'schen Apparate arbeiten. Er sah nach grossen Dosen Coffein bald Schwächung der Herzthätigkeit eintreten; bei kleinen Gaben (0.001 bis 0.002) schlägt das Herz über 2—3 Stunden lang wie das normale unverändert fort. Das systolische Moment erscheint ausgeprägter als vor der Vergiftung, doch erfährt weder Blutdruck, noch Pulsfrequenz irgend eine besondere Veränderung. Eine bei Versuchen im Hochsommer zuweilen beobachtete vorübergehende Erhöhung des mittleren Druckes führt R. Maki auf äussere Zufälligkeiten zurück. Auch die durch

[1]) Die gleichlautende Angabe von J. Hoppe (16), welcher das ausgeschnittene Froschherz mit kleinen Mengen von Coffein in Substanz bestreute, kann der Methode wegen nicht ohne Weiteres als Coffeinwirkung gedeutet werden.

ein Kupfersalz herabgesetzte Leistungsfähigkeit des Herzens konnte durch Coffein nicht wieder gehoben werden, obwohl Amalie Glause (18) den durch Tetramethylammonium völlig gelähmten Herzmuskel durch Zusatz von $2^0/_{00}$ Coffein zum durchgeleiteten Giftblute wieder arbeitsfähig werden sah.

P. Favel liess das Froschherz an dem durch Weglassung des Quecksilbermanometers modificirten *Williams*'schen Apparate arbeiten und sah bei kleineren Dosen die Energie und die Grösse der Pulse, ebenso die absolute Kraft des Herzens gesteigert, also im Wesentlichen Uebereinstimmung mit den Angaben von Dreser. Auffallend ist nur die starke Concentration der von Favel verwendeten Coffeinlösungen im Gegensatze zu den von Maki angegebenen Dosen: Favel sah bei einem Coffeingehalt des Blutes von $0.06^0/_0$ (Coffeinum citricum) nur Erhöhung der Leistungsfähigkeit, und erst bei $0.2^0/_0$ traten Arrhythmie, Asystolie und diastolischer Stillstand ein, während nach R. Maki schon $0.02^0/_0$ des Coffeinum purum (= ca. $0.04^0/_0$ Coffeinum citricum) schnell Herzlähmung herbeiführen.

Ueber die *Arbeitleistung* des Herzens konnte Favel mit seinem Apparate keine Aufschlüsse gewinnen. Am Schildkrötenherzen dagegen fand Beyer (19) bei künstlicher Cirkulation die Zahl und Energie der Herzcontraktionen und dementsprechend auch die Arbeitleistung des Herzens durch Coffein gesteigert.

Betreffs des Verhaltens des *Hemmungsapparates* beim Frosche unter der Coffeinwirkung findet sich nur eine Angabe bei Leblond, welcher die Vagusreizung auch am Coffeinherzen, wie am normalen Herzen, wirksam gesehen haben will.

Literatur.

1) Filehne, W., Ueber einige Wirkungen des Xanthins, des Coffeins u. mehrerer mit ihnen verwandter Körper. Arch. f. Physiol. p. 72. 1886.

2) Schmiedeberg, O., Ueber die Verschiedenheiten d. Coffeinwirkung an R. temporaria u. R. esculenta. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. II. p. 62. 1874.

3) Mitscherlich, A., Der Cacao u. die Chokolade. Berlin 1859.

4) Falck u. Stuhlmann, Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen des Coffeins. Arch. f. pathol. Anat. XI. p. 324. 1857.

5) Voit, C., Untersuchungen über den Einfluss des Kochsalzes, des Kaffees u. d. Muskelbewegungen auf d. Stoffwechsel. München 1860. p. 140.

6) Leven, Caféine et Théine. Arch. de Physiol. norm. et pathol. I. p. 179. 470. 1868.

7) Johannsen, O., Ueber d. Wirkungen d. Coffein. Dissert. Dorpat 1869.

8) Aubert, H., u. Haase, Ueber den Coffeingehalt des Kaffeegetränkes u. über d. Wirkungen d. Coffeins. Arch. f. d. ges. Physiol. V.

1872. — Auch Haase, Untersuch. über d. Wirkung d. Coffeins. Dissert. Rostock 1871.

9) Leblond, Etude physiologique et thérapeutique de la Caféine. Thèse de Paris 1883.

10) Wagner, R., Experiment. Untersuchungen über den Einfluss des Coffeins auf Herz u. Gefässapparat. Dissert. Berlin 1885.

11) Albers, Deutsche Klinik, redigirt von *Goeschen*. Jahrg. 1852. Nr. 51. p. 517. Die Versuche finden sich wörtlich mitgetheilt bei *Falck* u. *Stuhlmann*, l. c. p. 492.

12) Maki, R., Ueber den Einfluss des Kamphers, Coffeins u. Alkohols auf das Herz. Strassburg 1884. p. 26.

13) Mays, Th., Die Wirkung von Giften u. Gegengiften auf das isolirte Froschherz. Centr.-Bl. f. d. med. Wiss. p. 81. 1885.

14) Favel, P., Les médicaments du coeur. Paris 1887. p. 71.

15) Heubel, Die Wiederbelebung d. Herzens nach dem Eintritt vollkommener Herzmuskelstarre. Arch. f. d. ges. Physiol. XLV. p. 461. 1889.

16) Hoppe, J., Die Nervenwirkungen d. Heilmittel. Leipzig 1856. p. 69.

17) Dreser, H., Ueber Herzarbeit u. Herzgifte. Arch. f. experim. Pathol. XXIV. p. 221. 1887.

18) Glause, Amalie, Zur Kenntniss der Hemmungsmechanismen des Herzens. Dissert. Bern 1884. p. 33.

19) Beyer, H. G., The influence of cocaine, atropine and caffeine on the heart and blood vessels. Amer. Journ. of the med. Sciences p. 48. 1885.

Nachtrag zu dem Capitel über Ernährung des isolirten Froschherzens.

Eine soeben erschienene Arbeit aus dem pharmakologischen Institut Strassburg (Hefftter, Ueber die Ernährung des arbeitenden Froschherzens, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. XXIX. p. 41. Juli 1891) liefert so interessante und von den bisherigen Forschungen in mancher Hinsicht abweichende Ergebnisse, dass hier in Kürze auf dieselbe hingewiesen werden muss. Im Gegensatz zu der seit Martius herrschend gewordenen Anschauung zeigt Heffter, dass der Gehalt der Nährflüssigkeit an Serumalbumin für die Erhaltung einer guten Herzthätigkeit nicht unerlässlich ist, sondern dass es darauf ankommt, dem arbeitenden Herzen rothe Blutkörperchen zuzuführen.

Bei der Prüfung verschiedener Nährlösungen diente ihm als Maassstab für die Güte der jeweiligen Flüssigkeit die Beobachtung der absoluten Kraft, des Pulsvolumen und der Frequenz, als derjenigen Grössen, welche allein einen Schluss auf den Zustand des Herzens ermöglichen. An der Hand dieser vom subjektiven Empfinden des Experimentator unabhängigen Zahlen weist H. nach, dass bei Speisung mit centrifugirtem Serum oder mit lack-

farbenem Blut Pulsvolumen und absolute Kraft stark abnehmen, dass dagegen Blut vom Rind, Schwein und Pferd, mit zwei und mehr Theilen physiologischer Salzlösung verdünnt, die Funktionen des Froschherzens lange Zeit hindurch vollständig zu erhalten vermag. Dass es hierbei in erster Linie, wenn nicht ausschliesslich, auf die rothen Blutkörperchen ankommt, zeigte er dadurch, dass es ihm gelang, durch Suspension gut ausgewaschener Blutzellen in *Eiereiweiss,* oder sogar noch besser in 2proc. neutraler Lösung von *Gummi arabicum,* eine Nährflüssigkeit zu erhalten, welche vorzüglich zur Erhaltung der Herzthätigkeit geeignet war.